
	<p style="text-align: center;"> ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ» </p>	
---	---	---

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Μελέτη της μεταβολής των δεικτών θρέψης και φλεγμονής,
λευκωματίνης και CRP, σε ασθενείς που βρίσκονται σε χρόνια
περιοδική αιμοκάθαρση σε βάθος έξι ετών.**

Σκουληκάρη Κωνσταντίνα

Διαιτολόγος- Διατροφολόγος



ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Επίκουρος Καθηγητής, Επιβλέπων καθηγητής

Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής, Μέλος τριμελούς επιτροπής

Αντωνιάδη Γεωργία, Επιμελήτρια Α΄, Μέλος τριμελούς επιτροπής

ΛΑΡΙΣΑ, 2018

	<p>ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»</p>	
---	--	---

ΤΙΤΛΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ

Study of the change in nutrition and inflammation markers, albumin and CRP, in patients undergoing chronic hemodialysis in depth of six years.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Ευχαριστίες.....	5
Περίληψη	6
Abstract.....	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ.....	10
1.1 Γενικά	10
1.2 Ορισμός και Κριτήρια.....	11
1.3 Παράγοντες Κινδύνου	12
1.3.1 Παχυσαρκία.....	12
1.3.2 Σακχαρώδης Διαβήτης.....	12
1.3.3 Υπέρταση.....	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ – ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΗ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ.....	14
2.1 Γενικά.....	14
2.2 Αίτια και Επιπτώσεις.....	15
2.2.1 Υποθρεψία και Ανореξία.....	16
2.2.2 Εμμένουσα φλεγμονή.....	18
2.2.3 Συννοσηρότητα- Χαμηλή φυσική δραστηριότητα.....	19
2.2.4 Διαδικασία της διάλυσης.....	20
2.3 Διάγνωση και Θνησιμότητα.....	21
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ - ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ.....	23
3.1 Γενικά.....	23
3.2 Αλβουμίνη και προ-αλβουμίνη (τρανσθυρετίνη).....	25
3.3 Τρανσφερρίνη – κρεατινίνη ορού.....	26
3.4 Ολική χοληστερόλη ορού	27
3.5 C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και άλλοι δείκτες φλεγμονής.....	27

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	30
4.1 Σκοπός της έρευνας	30
4.2 Υλικό και Μέθοδος	30
4.3 Αποτελέσματα.....	31
4.4 Συζήτηση.....	54
 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	 58

Ευχαριστίες

Ολοκληρώνοντας την παρούσα μελέτη, παράλληλα ολοκληρώνεται και ο κύκλος σπουδών μου στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών "Διατροφή στην Υγεία και στη Νόσο" στο τμήμα της Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Για την διεκπεραίωση της θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν με οποιονδήποτε τρόπο.

Τον επιβλέποντά μου, κ.Ελευθεριάδη Θεόδωρο, Επίκουρο Καθηγητή Νεφρολογίας, πρωτίστως για τη δυνατότητα που μου έδωσε να εκπονήσω αυτή τη μελέτη, αλλά και για την εποπτεία και καθοδήγηση σε όλα τα κρίσιμα σημεία της έρευνας και της συγγραφής της.

Όλους τους Ιατρούς νεφρολόγους της ιδιωτικής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού "Μεσόγειος " που εδρεύει στο Φάληρο, για τη βοήθεια και το χρόνο που απλόχερα μου διέθεσαν στην πορεία της έρευνας.

Τον σύζυγό μου, που για άλλη μια φορά σεβάστηκε και στήριξε την επιλογή μου και χωρίς την ενθάρρυνσή του δεν θα είχε ολοκληρωθεί αυτή η φάση των σπουδών μου.

Περίληψη

Εισαγωγή: Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση, έχουν χαμηλότερη ποιότητα ζωής, υψηλότερη νοσηρότητα και μεγαλύτερη θνητότητα, συγκρινόμενοι με το γενικό πληθυσμό. Πολλές μελέτες επιδεικνύουν υψηλή επίπτωση από 18-75% του συνδρόμου απώλειας πρωτεΐνης-ενέργειας στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Αυτοί οι ασθενείς έχουν επίσης υψηλό ποσοστό εμφάνισης φλεγμονωδών διεργασιών. Φαίνεται ότι υπάρχει μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του συνδρόμου απώλειας πρωτεΐνης-ενέργειας και της φλεγμονής στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) τελικού σταδίου, η σχέση όμως αυτή καθώς και η συνεισφορά της στην κλινική έκβαση αυτών των ασθενών δεν έχει σαφώς διευκρινιστεί.

Σκοπός: Στην παρούσα μελέτη αξιολογήσαμε τη μεταβολή της θρέψης και της φλεγμονής, λευκωματίνης και CRP, σε ασθενείς που βρίσκονται σε χρόνια περιοδική αιμοκάθαρση για έξι συνεχόμενα έτη. Επιπλέον διερευνήσαμε τη συσχέτιση της κατάστασης θρέψης με τη φλεγμονή.

Υλικό και μέθοδοι: Μελετήθηκαν οι ηλεκτρονικοί ιατρικοί φάκελοι 102 νεφρολογικών ασθενών τελικού σταδίου (68 άνδρες, 34 γυναίκες) και καταγράφηκαν αναδρομικά για έξι συναπτά έτη οι τιμές λευκωματίνης, CRP, παραθορμόνης, ασβεστίου, φωσφόρου, χοληστερόλης, τριγλυκερίδιων, αιμοσφαιρίνης, φερριτίνης, επάρκεια της κάθαρσης (KTIV), κορεσμού της τρανσφερίνης (TSAT), εβδομαδιαίας δόσης ερυθροποιητίνης και βάρους.

Αποτελέσματα: Όλοι οι βιοχημικοί δείκτες που μελετήθηκαν καθώς και ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) και η αντίσταση στην ερυθροποιητίνη (ERI) παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση από έτος σε έτος (p -value<5%). Η συσχέτιση κατά Pearson έδειξε σημαντική αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στη CRP και στη χοληστερόλη και ανάμεσα στη CRP και στα τριγλυκερίδια για το πρώτο έτος καταγραφής. Στο έκτο έτος καταγραφής βρέθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στη CRP και την παραθορμόνη, καθώς και ανάμεσα στο ΔΜΣ και στην αλβουμίνη. Στη συσχέτιση μεταξύ ERI και CRP με τη μέθοδο cut off, διαπιστώθηκε στο έκτο έτος καταγραφής, ότι τα άτομα με απουσία φλεγμονής εμφάνιζαν υψηλότερη τιμή ERI. Επιπλέον, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στον δείκτη ERI και στην επάρκεια σιδήρου (όπου στην επάρκεια σιδήρου ισχύει TSAT>20% και φερριτίνη>200 ng/ml). Τέλος, στην ανάλυση της

πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης μεταξύ του δείκτη ERI, της επάρκειας σιδήρου και της ύπαρξης φλεγμονής, δεν βρέθηκε για το πρώτο έτος στατιστικά σημαντική συσχέτιση, ενώ στο έκτο έτος η εξίσωση είναι στατιστικά σημαντική, δηλαδή ασθενείς με την ίδια κατάσταση σιδήρου, οι οποίοι έχουν φλεγμονή εμφανίζουν χαμηλή τιμή ERI σε σχέση με τα άτομα που δεν έχουν φλεγμονή.

Συμπεράσματα: Η CRP συσχετίζεται με τη χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και την παραθορμόνη. Στη συσχέτιση μεταξύ CRP και ERI διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο έκτο έτος όπου τα άτομα με απουσία φλεγμονής εμφανίζουν υψηλότερη τιμή ERI. Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήξαμε και για τους ασθενείς με την ίδια κατάσταση σιδήρου.

Λέξεις κλειδιά: Σύνδρομο απώλειας πρωτεΐνης-ενέργειας, θρέψη, φλεγμονή, χρόνια νεφρική νόσος.

Abstract

Introduction: Patients undergoing maintenance dialysis experience lower quality of life, greater morbidity and higher mortality compared with general population. Numerous reports indicate that there is the high rate of protein-energy wasting (PEW), ranging from 18-75% in these patients. The end stage renal disease (ESRD) population also has a high occurrence rate of inflammatory processes. There appears to be a strong association between PEW and inflammation in these patients. The nature of the relationships between PEW and inflammation and the relative contributions to clinical outcome have not been elucidated clearly.

Aims: In this study we evaluated the change in nutrition and inflammation markers, albumin and CRP, in patients undergoing chronic hemodialysis in depth of six years. Additional we investigated the correlation between nutrition and inflammation.

Methods: The electronic medical records of 102 ESRD patients (68 men, 34 women) had been studied and registered retrospectively for six sequential years, the markers such as albumin, CRP, parathormone, calcium, phosphorus, cholesterol, triglycerides, hemoglobin, ferritin, dialysis adequacy (KTIV), Transferrin Saturation (TSAT), weekly dose of erythropoietin and weight.

Results: All the biomarkers that have been studied as also the Body Mass Index (BMI) and the Erythropoietin Resistance Index (ERI) presented statistically significant difference from year to year ($p\text{-value} < 5\%$). The Pearson's correlation showed that there is a significant negative correlation between CRP and cholesterol and between CRP and triglycerides for the first year of the registration. At the sixth registered year we found statistically significant negative correlation between CRP and parathormone and between BMI and albumin. It was found that at the correlation between ERI and CRP with the cut off method at the sixth registered year, that individuals without inflammation have higher rate of ERI. Additionally, no statistically significant difference was found between ERI and iron adequacy. Finally it was found that, at the multiple linear regression between ERI, iron adequacy and existence of inflammation, patients who have inflammation and similar iron adequacy present lower rates of ERI than individuals without inflammation.

Conclusions: CRP correlates with cholesterol, triglycerides and parathormone. It was found statistically significant correlation between CRP and ERI at the sixth year of

registration, when individuals without inflammation present higher rate of ERI. It is the same conclusion that we ended for the individuals with similar iron adequacy.

Keywords: protein-energy wasting syndrome (PEW), nutrition, inflammation, chronic kidney disease.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ (XNN)

1.1 Γενικά

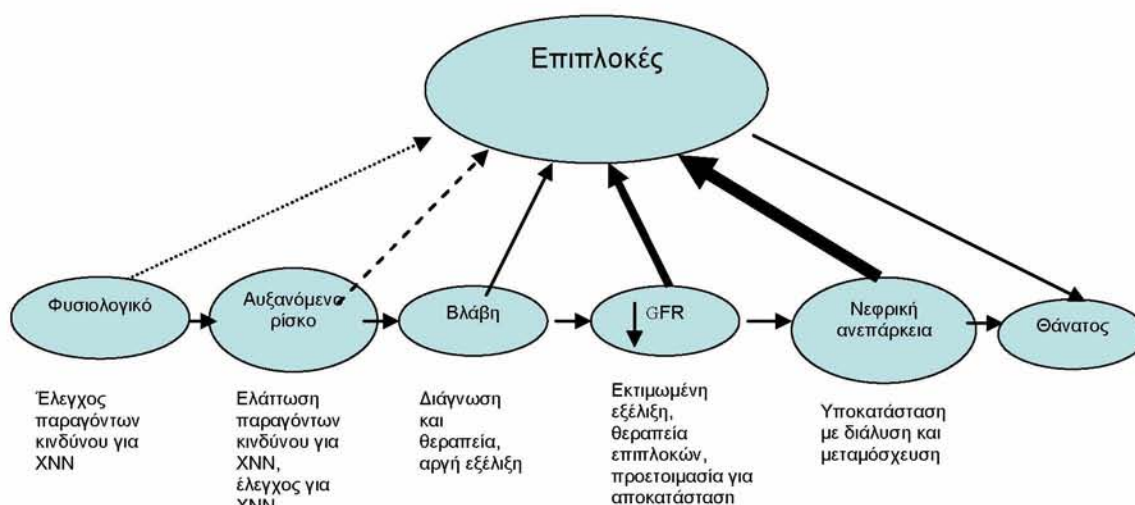
Η νεφρική νόσος ορίζεται ως η ανωμαλία των νεφρών, που επιφέρει επιπλοκές στην υγεία του ατόμου, η οποία μπορεί να θεραπευθεί ή να μετατραπεί σε χρόνια. Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) είναι ένας γενικός όρος ετερογενών διαταραχών της νεφρικής λειτουργίας με ποικίλη κλινική παρουσίαση που συνδέονται με την αιτία, τη σοβαρότητα και το ρυθμό εξέλιξης της νόσου [1].

Η ανεπάρκεια των νεφρών παραδοσιακά θεωρείται ως το σοβαρότερο αποτέλεσμα της XNN. Τα συμπτώματα συνήθως οφείλονται σε επιπλοκές της χαμηλής νεφρικής λειτουργίας και όταν αυτή πλέον φτάσει στο τελικό στάδιο τότε μπορεί να αντιμετωπιστεί μόνο με αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση [1].

Τα προηγούμενα στάδια της νεφροπάθειας συνήθως είναι ασυμπτωματικά [1,2]. Ταχέως προοδευτικά νοσήματα μπορεί να οδηγήσουν σε νεφρική ανεπάρκεια μέσα σε μήνες, αλλά τα περισσότερα νοσήματα εξελίσσονται σε βάθος δεκαετίας.

Το Σχήμα 1 δείχνει ένα εννοιολογικό μοντέλο για την ανάπτυξη, την πρόοδο και τις επιπλοκές της XNN.

Σχήμα 1: Ανάπτυξη, πρόοδος και επιπλοκές της XNN.



(KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013; 3:1-150)

1.2 Ορισμός και Κριτήρια

Η χρόνια νεφρική νόσος έχει οριστεί ως η μη φυσιολογική δομή ή λειτουργία των νεφρών που παρουσιάζεται για > 3 μήνες και επιφέρει επιπτώσεις στην υγεία του ατόμου. Κατηγοριοποιείται ανάλογα με την αιτία, την τιμή του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) και την αλβουμινουρία. Η ΧΝΝ έχει κατηγοριοποιηθεί σε πέντε στάδια (XNN 1-5) με βάση τις τιμές του GFR (Πίνακας 1) όπου στο στάδιο 1 ο GFR είναι φυσιολογικός ενώ στο στάδιο 5 (τελικό στάδιο), τιμές του $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ υποδηλώνουν την ανάγκη υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Η ΧΝΝ με βάση την λευκωματινουρία ταξινομείται σε τρία στάδια (Πίνακας 2) όπου το στάδιο 1 αναφέρεται σε φυσιολογικές τιμές ενώ τα μεγαλύτερα στάδια υποδεικνύουν προοδευτική εξέλιξη της νόσου [3,1].

Πίνακας 1: Κατηγοριοποίηση της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου με βάση την τιμή του GFR

Στάδιο	Τιμή GFR (ml/min/1,73 m ²)	Περιγραφή της νεφρικής λειτουργίας
G1	≥ 90	Φυσιολογική ή υψηλή
G2	60-89	Ήπια ελαττωμένη
G3a	45-59	Ήπια ως μετρίως ελαττωμένη
G3b	30-44	Μετρίως ως σοβαρά ελαττωμένη
G4	15-29	Σοβαρά ελαττωμένη
G5	< 15	Νεφρική Ανεπάρκεια

(KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013; 3:1-150)

Πίνακας 2: Κατηγοριοποίηση της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου με βάση την λευκωματινουρία

Στάδιο	Λευκωματίνη ούρων (mg/24ωρο)	Κλάσμα λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων		Περιγραφή λευκωματουρίας
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	<30	<3	<30	Φυσιολογική ως ήπια αυξημένη
A2	30 – 300	3-30	30 – 300	Μετρίως αυξημένη
A3	>300	>30	>300	Σοβαρά αυξημένη

(KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013; 3:1-150)

1.3 Παράγοντες Κινδύνου

Φαίνεται ότι τόσο ο γενότυπος όσο και ο φαινότυπος του ατόμου καθορίζουν τον κίνδυνο για νεφρική νόσο. Παράγοντες όπως η φυλή, το φύλο, η ηλικία και το οικογενειακό ιστορικό νεφροπάθειας είναι εξαιρετικά σημαντικοί. Επιπλέον, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η υπέρταση και ο ΣΔ οδηγούν σε νεφρική νόσο [4].

Ασθενής με αρρυθμικό διαβήτη και/ή αρτηριακή υπέρταση μπορεί να καταλήξει σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Η έκθεση σε βαρέα μέταλλα, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, η χρήση αναλγητικών φαρμάκων, η εμφάνιση οξείας νεφρικής βλάβης, το ιστορικό καρδιαγγειακών παθήσεων, η υπερλιπιδαιμία, το μεταβολικό σύνδρομο, ο ιός της ηπατίτιδας C, ο ιός HIV και η κακοήθεια αποτελούν περαιτέρω παράγοντες κινδύνου [4].

1.3.1 Παχυσαρκία

Ένας από τους ισχυρότερους αλλά τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για την νεφρική νόσο τελικού σταδίου στον 21^ο αιώνα είναι η παχυσαρκία. Η παχυσαρκία δύναται να συμβάλλει στην παθογένεση της βλάβης των νεφρών μέσω της φλεγμονής, του οξειδωτικού στρες, της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και των διαταραχών της αντιποκίνης. Εκτός από τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), η συσσώρευση υπερβολικού λίπους γύρω από την κοιλιά συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για χρόνια νεφρική νόσο [4].

Ο Kwakernaak και οι συνεργάτες του, σε αναλύσεις πολλαπλών μεταβλητών διαπίστωσαν ότι η μεγαλύτερη αναλογία μέσης προς ισχίο συσχετίστηκε με χαμηλότερο ρυθμό σπειραματικής διήθησης ακόμα και μετά την προσαρμογή για το φύλο, την ηλικία, τη μέση αρτηριακή πίεση και τον ΔΜΣ [5].

1.3.2. Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ)

Υπολογίζεται πως ο αριθμός των ατόμων που πάσχουν από Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) παγκοσμίως είναι πάνω από 285 εκατομμύρια και αναμένεται αύξηση του κατά 7% έως το 2030 [6].

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι η κύρια αιτία χρόνιας νεφρικής βλάβης και για νεφρικής βλάβης τελικού σταδίου τόσο στις αναπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Σύμφωνα με τα στοιχεία της Τουρκικής Νεφρολογικής Εταιρίας οι διαβητικοί ασθενείς αποτελούν το 37,3% του πληθυσμού που είναι υπό αιμοκάθαρση. Επίσης στις ΗΠΑ οι μισοί νέοι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου έχουν διαβητική νεφροπάθεια [4].

Οι μηχανισμοί που οδηγούν σε νεφρική νόσο στο διαβήτη είναι η υπερδιήθηση, τα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης και οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Σε μοριακό επίπεδο πολλές κυττοκίνες, αυξητικοί παράγοντες και ορμόνες (TGF- β 1, αγγειοτενσίνη II) προκαλούν παθολογικές αλλαγές που σχετίζονται με τη διαβητική νεφροπάθεια [7].

Το 8% των νέων ασθενών με ΣΔ τύπου 2 έχουν ήδη πρωτεϊνουρία κατά τη διάγνωση. Μεταξύ αυτών που αρχικά είναι ελεύθεροι από πρωτεϊνουρία, ο 20ετής κίνδυνος διαβητικής νεφροπάθειας είναι 41%. Μετά την έναρξη της πρωτεϊνουρίας, ο 10ετής κίνδυνος της εξέλιξης της νεφρικής νόσου είναι 11%. Περίπου οι μισοί ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 θα αναπτύξουν νεφροπάθεια και το 10% αυτών θα παρουσιάσουν νεφρική νόσο τελικού σταδίου [7].

1.3.3. Αρτηριακή Υπέρταση

Η αρτηριακή υπέρταση είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου τόσο για την ΧΝΝ όσο και για την νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Η σχέση υπέρτασης- ΧΝΝ είναι αμφίδρομη, καθώς η ΧΝΝ οδηγεί επίσης στην ανάπτυξη υπέρτασης, δηλαδή η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί ταυτόχρονα αιτία και συνέπεια της ΧΝΝ [7]. Το 27% των ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου στις ΗΠΑ και το 28% των ασθενών υπό αιμοκάθαρση στην Τουρκία έχουν υπέρταση. Η συστηματική υπέρταση οδηγεί σε σπειραματοσκλήρυνση και κατ' επέκταση σε νεφρική απώλεια [4].

Αν και η υπέρταση διαγιγνώσκεται γενικά μεταξύ 25-45 ετών, η νεφρική ανεπάρκεια θα παρουσιαστεί μετά από 10 έτη αρρύθμιστης υπέρτασης [4].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ - ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΗ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ

2.1 Γενικά

Ο όρος που πρότεινε η Διεθνής Κοινότητα Νεφρικής Διατροφής και Μεταβολισμού (International Society of Renal Nutrition and Metabolism, ISRNM) για τη διάγνωση του συνδρόμου που παρουσιάζεται στους νεφροπαθείς Σταδίου 5 και το χαρακτηρίζει η απώλεια σωματικών και κυκλοφορούντων πρωτεϊνών και αποθηκών ενέργειας είναι: σύνδρομο απώλειας πρωτεΐνης-ενέργειας, (protein-energy wasting, pew) [8,9]. Ο παραπάνω όρος περιγράφει τα διατροφικά προβλήματα των ασθενών με ΧΝΝ-V όπως η ανορεξία, ο αυξημένος μεταβολικός ρυθμός, η μείωση των πρωτεϊνών ορού, η απώλεια μυϊκής μάζας και αντ' αυτού αύξηση της λιπώδους μάζας [8]. Πολλές έρευνες δείχνουν την υψηλή επίπτωση του συνδρόμου αυτού σε ασθενείς υπό διάλυση, σε ποσοστά έως 50-75% [9]. Σε αυτούς τους ασθενείς παρατηρείται επιπλέον και αύξηση των δεικτών φλεγμονή [10].

Δείκτες υποθρεψίας σε αυτούς τους ασθενείς αποτελούν η ελάττωση της αλβουμίνης ορού, της προαλβουμίνης, της τρανσφερίνης και της χοληστερόλης [10]. Οι τελευταίες έρευνες έχουν δείξει ότι οι δείκτες υποθρεψίας και οι διαταραχές της πρωτεϊνο-ενεργειακής κατάστασης θρέψης του ασθενούς πιθανόν να προέρχονται και από φλεγμονώδεις διαδικασίες [8]. Φαίνεται λοιπόν να υπάρχει μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του συνδρόμου απώλειας πρωτεΐνης - ενέργειας και της φλεγμονής σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, η οποία συσχέτιση, συνδέεται άμεσα με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Η φύση της σχέσης μεταξύ του συνδρόμου απώλειας πρωτεΐνης - ενέργειας και της φλεγμονής καθώς και η συνεισφορά της κάθε μίας στην πρόγνωση των ασθενών αυτών δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί [10].

Η μελέτη της παραπάνω σχέσης κρίνεται επιτακτική καθώς ο ετήσιος ρυθμός θνησιμότητας στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση είναι απροσδόκητα υψηλός, περίπου 20% στις ΗΠΑ, παρά την πρόοδο της θεραπείας με διάλυση [10].

2.2 Αίτια και Επιπτώσεις

Τα αίτια του συνδρόμου απώλειας πρωτεΐνης - ενέργειας είναι πολλά (Πίνακας 3) όπως η χαμηλή πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών (ενέργειας και πρωτεϊνών) ή / και απώλεια τους στο διάλυμα της κάθαρσης, η μειωμένη όρεξη, ο αυξημένος καταβολικός ρυθμός, η ουραιμία, ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, η ινσουλινοαντίσταση, η μειωμένη φυσική δραστηριότητα, η συννοσηρότητα και η φλεγμονή που συνυπάρχει [11,9].

Όλα τα παραπάνω έχουν σαν αποτέλεσμα μία μέτρια ή σοβαρή υποθρεψία με απώλεια βάρους και αλλαγή της σύστασης σώματος όπως αύξηση του εξωκυττάριου υγρού και μείωση τόσο του λιπώδη ιστού όσο και του μυϊκού. Ο ρυθμός θνητότητας των ασθενών με ΧΝΝ συμπεριλαμβανόμενου και της θνητότητας λόγω καρδιαγγειακών είναι υψηλότερος σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Αυτός ο ρυθμός θνητότητας επιμένει παρόλο την διόρθωση των κλασσικών παραγόντων καρδιαγγειακής νόσου όπως η υπόταση, η δυσλιπιδαιμία, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας καθώς και την βελτίωση των τεχνικών διάλυσης. Τέλος σε αυτούς τους ασθενείς παρουσιάζεται αυξημένη ευαισθησία σε μολύνσεις, μειωμένη επούλωση πληγών, μειωμένη ποιότητα ζωής και αυξημένη ανάγκη νοσηλείας. [8,12].

Πίνακας 3: Αίτια του συνδρόμου απώλειας πρωτεΐνης - ενέργειας σε ασθενείς με ΧΝΝ

-
- | |
|---|
| 1. Μειωμένη πρωτεΐνη - ενεργειακή πρόσληψη |
| α. Ανορεξία |
| i. Δυσλειτουργία των μεσολαβητών της όρεξης |
| ii. Αζωτούχες ουραιμικές τοξίνες |
| β. Διαιτητικοί περιορισμοί |
| γ. Αλλαγές σε όργανα που εμπλέκονται στην πρόσληψη της τροφής |
| δ. Κατάθλιψη |
| ε. Ανικανότητα απόκτησης ή προετοιμασίας γεύματος |
| 2. Υπερμεταβολισμός |
| α. Αυξημένη ενεργειακή κατανάλωση |
| i. Φλεγμονή |
-

-
- ii. Ινσουλινοαντίσταση λόγω παχυσαρκίας
 - β. Ορμονικές διαταραχές
 - i. Ινσουλινοαντίσταση λόγω ΧΝΝ
 - ii. Αυξημένη δραστηριότητα γλυκοκορτικοειδών
 - 3. Μεταβολική οξέωση
 - 4. Μειωμένη φυσική δραστηριότητα
 - 5. Μειωμένος αναβολισμός
 - α. Μειωμένη λήψη τροφής
 - β. Αντίσταση σε αυξητικές ορμόνες GH/IGF-1
 - γ. Ανεπάρκεια τεστοστερόνης
 - δ. Χαμηλά επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών
 - 6. Συννοσηρότητα και τρόπος ζωής
 - α. Συννοσηρότητα (σακχαρώδης διαβήτης, κατάθλιψη, καρδιαγγειακά νοσήματα, περιφερική αγγειοπάθεια)
 - 7. Διάλυση
 - α. Απώλεια θρεπτικών συστατικών κατά τη διάλυση
 - β. Φλεγμονή σχετιζόμενη με την διάλυση
 - γ. Υπερμεταβολισμός λόγω διάλυσης
 - δ. Απώλεια της υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας
-

(Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, et al: Etiology of the Protein- Energy Wasting Syndrome in Chronic Kidney Disease: A Consensus Statement From the ISRNM. J Ren Nutr. 2013;23(2):77-90)

2.2.1 Υποθρεψία και Ανορεξία

Η χαμηλή ενεργειακή και/ή πρωτεϊνική πρόσληψη σχετίζεται με σημαντική πτώση των παραμέτρων θρέψης και με υψηλό ρίσκο νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο [13,14]. Στις περισσότερες μελέτες, η διαιτητική ενεργειακή και πρωτεϊνική θρέψη είναι χαμηλότερες από τις συνιστώμενες για τους ασθενείς υπό κάθαρση. Σε μελέτη η οποία βασιζόταν σε ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, οι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση κατανάλωναν χαμηλότερες ποσότητες καλίου, φυτικών ινών, βιταμίνης C και καρδιοπροστατευτικών καρποτενοειδών. Δεδομένα από την έρευνα NHANES-III

(Third National Health and Nutrition Examination Survey) έδειξαν ότι η υψηλή κατανάλωση φυτικών ινών σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο φλεγμονής και θνητότητας σε ασθενείς με χρόνια νόσο [11]. Επίσης πολλοί περιορισμοί της διαίτας των νεφροπαθών έρχονται σε αντίφαση με τις ισχύουσες συστάσεις για μια υγιεινή διατροφή. Αν και ο περιορισμός της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου, φωσφόρου, καλίου και υγρών προστατεύει τους ασθενείς από τις διάφορες επιπλοκές της νόσου, τα προβλήματα εμφανίζονται όταν αυτοί οι περιορισμοί δεν συνοδεύονται από τις κατάλληλες διατροφικές συμβουλές για εναλλακτικές επιλογές τροφίμων και με ανάλογες στρατηγικές εξασφάλισης επαρκούς θρέψης [15,16].

Η ανορεξία συχνά οδηγεί σε ανεπαρκή πρωτεΐνο - ενεργειακή πρόσληψη με άμεσο επακόλουθο την χαμηλή ποιότητας ζωής [11]. Ο επιπολασμός της ανορεξίας στους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου εκτιμάται στο 35-50%. Αν και είναι λίγες οι μελέτες σε ΧΝΝ σταδίων 1-3, μια αυτόματη προοδευτική μείωση της διαιτητικής πρόσληψης οδηγεί σε μεγαλύτερη απώλεια της νεφρικής λειτουργίας η οποία σχετίζεται με συσσώρευση αζωτούχων ουραιμικών τοξινών [11]. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την διαιτητική πρόσληψη δεν είναι μόνο μεταβολικοί αλλά και διαταραχές του πεπτικού συστήματος, ψυχολογικοί και κοινωνικοοικονομικοί [17]. Η ανορεξία ίσως ελέγχεται από ρυθμιστές της όρεξης όπως τους γαστρικούς μεσολαβητές (χολοκυστοκίνη, πεπτίδιο YY, γκρελίνη), τις αντιποκίνες (λεπτίνη, βισφατίνη) ή τις κυτοκίνες (TNF, ιντερλευκίνη-6, ιντερλευκίνη-1β) για τους οποίους όμως απαιτείται επιπλέον έρευνα [11].

Αν και η μειωμένη πρόσληψη τροφής ή η δυσαπορρόφηση των θρεπτικών συστατικών παίζουν σημαντικό ρόλο στις περισσότερες περιπτώσεις του συνρόμου απώλειας πρωτεΐνης - ενέργειας, οι επιστήμονες θεωρούν ότι συνυπάρχουν και επιπλέον μηχανισμοί [11]. Η χαμηλή ενεργειακή πρόσληψη οδηγεί σε μειωμένη έκκριση ινσουλίνης, στην παραγωγή γλυκόζης από γλυκογόνο και στην αυξημένη κινητοποίηση των λιπαρών οξέων. Η δράση αυτών των μηχανισμών μειώνει τον βασικό μεταβολισμό και κινητοποιεί ελεύθερα λιπαρά οξέα και αμινοξέα. Γενικότερα και άλλοι παράγοντες επιπλέον της ασιτίας (ειδικά η φλεγμονή και η οξειδωση) απαιτούνται για την αυξημένη μυϊκή απώλεια και την υποαλβουμιναιμία. Τα οξέα και τα κετονικά σώματα στην ασιτία φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην απώλεια πρωτεϊνών από τους μυς από ότι από άλλα όργανα και στην γλυκονεογένεση [11].

2.2.2 Εμμένουσα Φλεγμονή

Η φλεγμονή ορίζεται ως μια τοπική προστατευτική απάντηση που προκαλείται από τραυματισμό ή καταστροφή των ιστών και χρησιμεύει για την καταστροφή ή την απομόνωση τόσο του παράγοντα που προκάλεσε τη φλεγμονή όσο και του τραυματισμένου ιστού. Η απάντηση (ή αντίδραση) της οξείας φάσης είναι ένα κύριο παθοφυσιολογικό φαινόμενο το οποίο συνοδεύει τη φλεγμονή και συσχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα των προφλεγμονωδών κυτοκινών [18]. Η φλεγμονή αποτελεί μια φυσιολογική απάντηση και με την οξεία μορφή της, κατόπιν λοίμωξης ή τραύματος, βοηθά το σώμα να αμυνθεί ενάντια σε παθογόνες εισβολές [19]. Εάν τώρα η φλεγμονή γίνει παρατεταμένη και επίμονη δηλαδή πάρει την μορφή μιας χρόνιας οξείας φάσης αντίδρασης, τότε ίσως οδηγήσει σε αρνητικές συνέπειες όπως στη μείωση της όρεξης, στην αυξημένη πρωτεόλυση των μυών και άλλων ιστών, στον υπερκαταβολισμό, στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και στην αθηροσκλήρωση [20].

Φλεγμονώδεις διεργασίες είναι κοινές στα άτομα με χρόνια νεφρική νόσο και με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Περίπου 30-60% των Βόρειων Αμερικάνων και Ευρωπαίων ασθενών υπό διάλυση έχουν αυξημένα επίπεδα δεικτών φλεγμονής, ενώ οι ασθενείς υπό διάλυση στις Ασιατικές χώρες έχουν χαμηλότερο επιπολασμό φλεγμονής γεγονός που ίσως οφείλεται σε γενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένης και της διατροφής [18]. Τα τελευταία χρόνια, έχει δοθεί μεγαλύτερη προσοχή στις φλεγμονώδεις διεργασίες ως την πιθανότερη αιτία επιτάχυνσης της αθηροσκλήρωσης και του συνδρόμου απώλειας πρωτεΐνης - ενεργείας που οδηγούν σε φτωχή πρόγνωση των ασθενών με νεφρική νόσο [18]. Πιστεύεται ότι η φλεγμονή ίσως έχει σημαντικό ρόλο στον αυξημένο επιπολασμό των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και στην θνητότητα που οφείλεται σε νεφρική ανεπάρκεια [21,22].

Η νεφρική ανεπάρκεια οδηγεί σε φλεγμονώδεις απαντήσεις μέσα από έναν αριθμό μηχανισμών, μερικοί από τους οποίους, ίσως είναι συνάμα και αποτέλεσμα του συνδρόμου απώλειας πρωτεΐνης - ενεργείας οπότε και έχουμε αλληλοεπικάλυψη υποθρεψίας και φλεγμονής [18]. Συνυπάρχουσες καταστάσεις ίσως συνεισφέρουν αρκετά στην ανάπτυξη και στην διατήρηση της φλεγμονής σε ασθενείς υπό κάθαρση. Επειδή υπάρχει μεγάλη συννοσηρότητα σε αυτούς τους ασθενείς, είναι δύσκολο να

εξακριβωθεί ο ρόλος της φλεγμονής ανεξάρτητα από την προϋπάρχουσα συννοσηρότητα [18].

Δεν υπάρχει τυποποιημένη προσέγγιση του προσδιορισμού του βαθμού της φλεγμονής σε ασθενείς με νεφρική νόσο [18]. Θετικά αντιδρώσες πρωτεΐνες οξείας φάσης όπως η C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) ή η φερριτίνη αυξάνονται στον ορό κατά τη διάρκεια οξείας φλεγμονής. Σε αντίθεση οι αρνητικά αντιδρώσες πρωτεΐνες οξείας φάσης όπως η αλβουμίνη ή η τρανσφερίνη μειώνονται στον ορό σε φλεγμονώδη διεργασία. Μερικές από τις αρνητικά αντιδρώσες οξείας φάσης πρωτεΐνες τις γνωρίζουμε και ως δείκτες θρέψης επειδή οι τιμές τους μειώνονται με την υποθρεψία [18].

2.2.3 Συννοσηρότητα- Χαμηλή φυσική δραστηριότητα

Η συννοσηρότητα που σχετίζεται με την χρόνια νεφρική νόσο και την νεφρική νόσο τελικού σταδίου συνεισφέρει στη δημιουργία καταβολικού περιβάλλοντος και στην ανάπτυξη του συνδρόμου απώλειας πρωτεΐνης - ενεργείας [11]. Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι η πιο συχνή συννοσηρότητα στους ασθενείς με νεφρική νόσο, που ευθύνεται για καρδιαγγειακά νοσήματα, νευροπάθεια, λοιμώξεις, μυϊκή ατροφία και διαβητική γαστροπάρεση [11].

Άλλη κοινή νόσος στους ασθενείς με ΧΝΝ είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ιδίως η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Η καρδιακή καχεξία είναι δυσδιάκριτη από την ουραιμική καχεξία και έχουν και κοινούς μηχανισμούς [23]. Η ανεπαρκής καρδιακή παροχή οδηγεί στην έκκριση νευροορμονών που σχετίζονται με την πρωτεϊνο- ενεργειακή υποθρεψία όπως τα γλυκοκορτικοειδή, αύξηση της αγγειοτενσίνης II και της συμπαθητικής νευρικής λειτουργίας [23].

Άλλη νόσος που εμφανίζεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σχετίζεται με φτωχή πρόγνωση είναι η κατάθλιψη. Στους ασθενείς υπό κάθαρση, τα συμπτώματα της κατάθλιψης συσχετίστηκαν με αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης-6 [11]. Η κατάθλιψη ίσως να οδηγεί σε κούραση και σε απροθυμία για φαγητό, συνεισφέροντας στον φαύλο κύκλο της ανορεξίας, της χαμηλής δραστηριότητας και του συνδρόμου απώλειας πρωτεΐνης - ενεργείας γενικότερα [11].

Η μειωμένη φυσική δραστηριότητα πιθανολογείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία του συνδρόμου απώλειας πρωτεΐνης - ενεργείας και στην

θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών. Αυτό εν μέρει συμβαίνει γιατί τα άτομα με χαμηλή φυσική δραστηριότητα έχουν αυξημένο ρίσκο για ΧΝΝ, δευτερογενώς λόγω παχυσαρκίας, σακχαρώδη διαβήτη, υπέρτασης και καρδιακής νόσου [11]. Επιπλέον, επιπλοκές της ΧΝΝ όπως η αναιμία, η υπερφόρτωση υγρών και ο μυϊκός καταβολισμός σχετίζονται με μειωμένη ικανότητα για άσκηση [24]. Η μυϊκή αδυναμία είναι κοινό εύρημα στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5 [24]. Η έλλειψη άσκησης μπορεί να αυξήσει τους δείκτες φλεγμονής, και αυτή η αλλαγή, περισσότερο από ότι η ελάττωση της μυϊκής μάζας, μπορεί να σχετίζεται με την θνητότητα [25]. Απεναντίας αύξηση της φυσικής δραστηριότητας και της άσκησης μπορούν να μειώσουν τα συμπτώματα της κατάθλιψης και να επάγουν την όρεξη και την ευεξία [9].

2.2.4 Διαδικασία της διάλυσης

Η διάλυση ίσως συνεισφέρει στο σύνδρομο απώλεια πρωτεΐνης - ενέργειας μέσω λοιμώξεων, φλεγμονής και επιπλοκών σχετιζόμενων με τον όγκο [11]. Οι πρόσφατες έρευνες έχουν βοηθήσει να αντιληφθούμε πως η διάλυση επιδρά στην πρωτεϊνο - ενεργειακή ομοιόσταση. Η απώλεια αμινοξέων και πρωτεϊνών κατά τη διαδικασία της διάλυσης σε συνδυασμό με την χαμηλή διατροφική πρόσληψη, οδηγούν στη χαμηλή διαθεσιμότητα θρεπτικών συστατικών για τη σύνθεση των μυών [11]. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η καταβολική επίδραση της αιμοδιάλυσης, ιδιαίτερα στην πρωτεϊνική ομοιόσταση, είναι σημαντικά μεγάλη. Ο μηχανισμός του πρωτεϊνικού καταβολισμού σχετίζεται με 1) την απώλεια αμινοξέων κατά την διάλυση, 2) την ανισορροπία των αμινοξέων και 3) με την δράση της φλεγμονής [11]. Η ταυτόχρονη χορήγηση αμινοξέων στους ασθενείς υπό κάθαρση προλαμβάνει ή αντιστρέφει τους παραπάνω μηχανισμούς και παρέχει ένα είδος θεραπείας του συνδρόμου απώλειας πρωτεΐνης - ενέργειας [26].

Είναι γνωστό ότι η ανεπαρκής κάθαρση αποτελεί αιτία του συνδρόμου απώλειας πρωτεΐνης-ενέργειας και έχει αποδειχθεί στους ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση ότι η απώλεια της υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας συνεισφέρει στην παθογένεια του συνδρόμου [11]. Η απώλεια της υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας σχετίζεται τόσο με την μειωμένη πρόσληψη ενέργειας, πρωτεΐνης, μικροθρεπτικών συστατικών, όσο και με αύξηση της φλεγμονής και του μεταβολισμού ηρεμίας [11].

2.3 Διάγνωση και Θνησιμότητα

Οι ειδικοί της ISRNМ (Πίνακας 4) καταδεικνύουν τα 4 κύρια κριτήρια του συνδρόμου απώλειας πρωτεΐνης- ενέργειας και θα πρέπει να πληρούνται τα 3 από τα 4 για να τεθεί η διάγνωση [8]. 1) βιοχημικοί δείκτες όπως χαμηλή τιμή αλβουμίνης ορού, προαλβουμίνης, χοληστερόλης, 2) χαμηλό σωματικό βάρος και χαμηλός δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), 3) απώλεια μυϊκής μάζας κατά 5% το τελευταίο τρίμηνο ή 10% το τελευταίο εξάμηνο ή μείωση της επιφάνειας στο μέσο του βραχίονα και 4) ή ακούσια χαμηλή πρωτεϊνική ή ενεργειακή πρόσληψη, σε σχέση με τις απαιτήσεις του ατόμου. Η ISRNМ συστήνει τουλάχιστον ένας βιοχημικός δείκτης να συμπεριλαμβάνεται στην κλινική διάγνωση του συνδρόμου απώλειας πρωτεΐνης- ενέργειας [8].

Πίνακας 4: Κριτήρια για την κλινική διάγνωση του συνδρόμου απώλειας πρωτεΐνης- ενέργειας σε ΧΝΝ

Κριτήρια

1. Βιοχημικοί δείκτες

Αλβουμίνη ορού <3,8 gr/dl

Προ-αλβουμίνη (τρανσθυρετίνη) <30 mgr/dl (μόνο για τους ασθενείς υπό κάθαρση, τα επίπεδα ίσως διαφέρουν σύμφωνα με τον GFR για ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 2-5)

Χοληστερόλη ορού <100 mgr/dl

2. Μάζα σώματος

ΔΜΣ <23 kgr/m²

Ακούσια απώλεια βάρους 5% σε 3 μήνες ή 10% σε 6 μήνες

Ολικό σωματικό λίπος <10%

3. Μυϊκή μάζα

Μυϊκή απώλεια: απώλεια μυϊκής μάζας 5% σε 3 μήνες ή 10% σε 6 μήνες

Μείωση της επιφάνειας στο μέσο του βραχίονα

Εμφάνιση κρεατινίνης

4. Διαιτητική πρόσληψη

Ακούσια χαμηλή διαιτητική πρωτεϊνική πρόσληψη $<0,8$ gr/kg/ημέρα για τουλάχιστον δύο μήνες για ασθενείς υπό κάθαρση ή $<0,6$ gr/kg/ημέρα για ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 2-5.

Ακούσια χαμηλή διαιτητική ενεργειακή πρόσληψη <25 kcal/kg/ημέρα για τουλάχιστον δύο μήνες

(Fouque D, kalantar- Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein- energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73:391-398)

Οι επιδημιολογικές έρευνες δείχνουν ότι από τους βιοχημικούς δείκτες για τη διάγνωση της υποθρεψίας αυτών των ασθενών, η χαμηλή αλβουμίνη ορού καθώς και η μείωσή της μέσα στο χρόνο είναι από τους πιο σταθερούς δείκτες πρόβλεψης της θνησιμότητάς τους. Επιπλέον δείκτες αποτελούν η προ-αλβουμίνη και η ολική χοληστερόλη [8,27].

Ο ΔΜΣ που προτείνεται για την εκτίμηση του συνδρόμου απώλειας πρωτεΐνης-ενέργειας επηρεάζεται σημαντικά από το σωματικό λίπος ή γενικότερα από την σύσταση σώματος του ατόμου. Στον γενικό πληθυσμό υψηλός ΔΜΣ >24 kg/m² σχετίζεται αρνητικά με την επιβίωση ενώ στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση ο υψηλός ΔΜΣ σχετίζεται ευθέως με την επιβίωση, ακόμα και στην παχυσαρκία, φαινόμενο το οποίο λέγεται παράδοξο της παχυσαρκίας ή αντίστροφη επιδημιολογία [28]. Η ISRNM προτείνει για τους ασθενείς σε κάθαρση, ΔΜΣ <23 kg/m² να θεωρείται δείκτης υποθρεψίας [8], ο οποίος είναι πολύ υψηλότερος από τον συνιστώμενο από τον ΠΟΥ (18,5 kg/m²) για τον γενικό πληθυσμό [9].

Η εκτίμηση της διατροφικής πρόσληψης σε αυτούς τους ασθενείς είναι σημαντική προκειμένου να εντοπιστεί η ακούσια χαμηλή πρωτεΐνο - ενεργειακή πρόσληψη και να αυξηθεί η επιβίωσή τους. Από τα διατροφικά σκορ που έχουν προταθεί για την πρακτική διάγνωση της δυσθρεψίας στους νεφροπαθείς τα πλέον χρησιμοποιούμενα είναι η Υποκειμενική Σφαιρική Εκτίμηση (SGA) και το σκορ δυσθρεψίας Φλεγμονής (MIS) [29].

Το σύνδρομο απώλειας πρωτεΐνης – ενέργειας των ασθενών με ΧΝΝ-V είναι ένας από τους σημαντικότερους δείκτες νοσηρότητας και θνητότητας αυξάνοντας τον κίνδυνο για καρδιαγγειακές επιπλοκές [22]. Από προοπτικές μελέτες έχειδειχθεί η ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των δεικτών θρέψης και της νοσηρότητας/ θνητότητας των

ασθενών υπό αιμοκάθαρση με την αλβουμίνη και την προ-αλβουμίνη να έχουν την ισχυρότερη προγνωστική αξία [8].

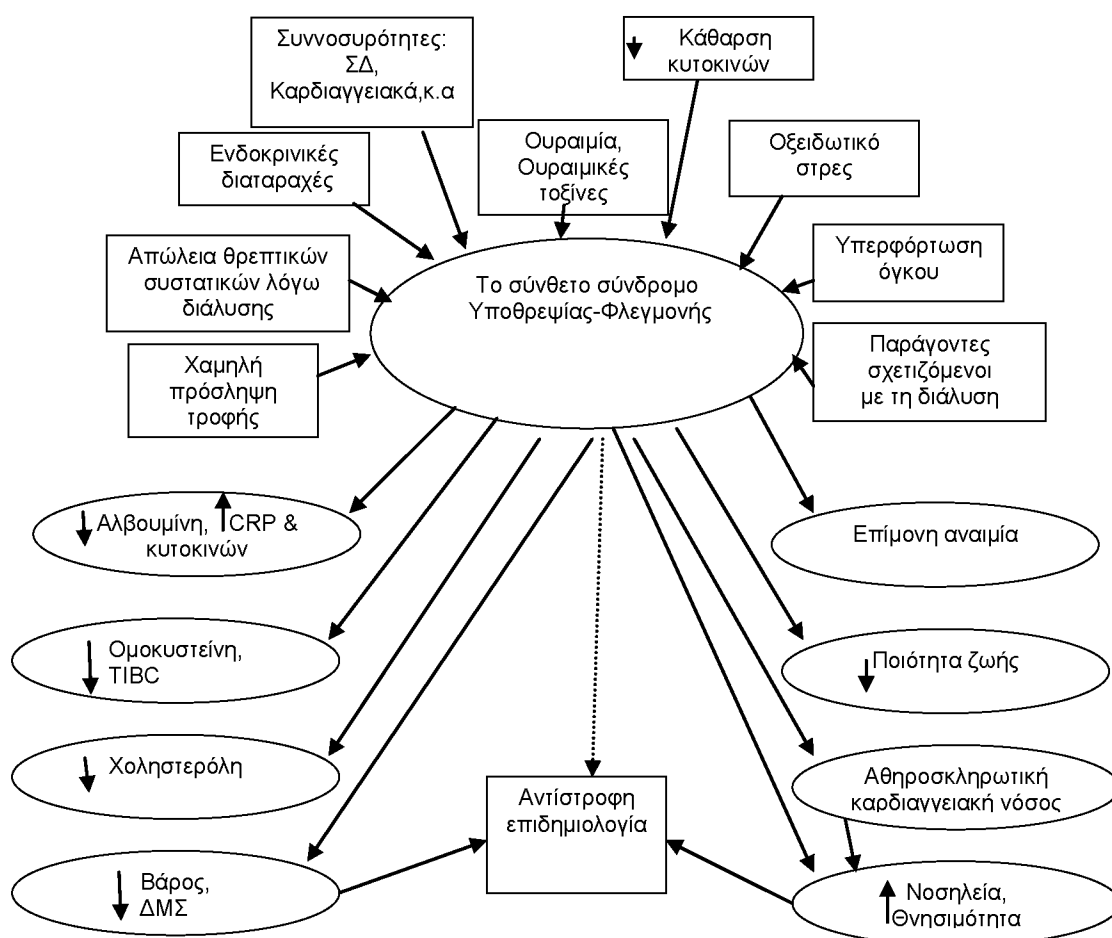
Αξίζει να αναφερθεί εδώ, ότι η παχυσαρκία, η υπερχοληστερολαιμία και τα αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης και ομοκυστεΐνης στο αίμα φαίνεται να δρουν προστατευτικά σε αντίθεση με τον γενικό πληθυσμό και παραδόξως να συσχετίζονται με καλύτερη έκβαση των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου [18].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΚΤΜΗΣΗΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ – ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

3.1 Γενικά

Η ΧΝΝ έχει άμεση και έμμεση επίδραση στην διατροφική κατάσταση του ασθενούς. Τόσο η νόσος αυτή κάθε αυτή όσο και η αιμοκάθαρση οδηγούν σε μειωμένη λήψη τροφής λόγω ανορεξίας, διατροφικών περιορισμών και χαμηλής ποιότητας ζωής. Επίσης έμμεσα αυξάνει τις θρεπτικές απαιτήσεις μειώνοντας παράλληλα την ικανότητα του οργανισμού να ανταπεξέλθει στον αυξημένο καταβολισμό και στην απώλεια πρωτεϊνών. Το σύνδρομο απώλειας πρωτεΐνης-ενέργειας και η φλεγμονή είναι κοινά και συνήθως συνυπάρχουν στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση [10,18,30] . Αποτελούν τις κύριες αιτίες της μειωμένης ερυθροποίησης, του αυξημένου κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα, της χαμηλής ποιότητας ζωής και της αυξημένης θνητότητας των ασθενών αυτών [18]. Ο Kaysen και οι συνεργάτες του, σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση αναφέρει μια διπλή συσχέτιση της αλβουμίνης ορού, η μια θετική με την πρωτεϊνική πρόσληψη ως πηγή αμινοξέων απαραίτητη για την πρωτεϊνολύση και η άλλη αρνητική με την CRP ορού ως δείκτης της χρόνιας φλεγμονής [31]. Ο ρόλος της φλεγμονής στην διατροφική κατάσταση έχει διπλή δράση. Πρώτον η φλεγμονή ίσως επάγει επιπλέον τον καταβολισμό στους ασθενείς με ΧΝΝ. Πράγματι κάθε αύξηση της CRP κατά 1 mg/l έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ημερήσιας ενεργειακής κατανάλωσης κατά 30 kcal. Δεύτερον, επιπλέον του καταβολικού περιβάλλοντος, η φλεγμονή είναι υπεύθυνη και για την ανορεξία. Σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση η CRP ορού συνδέεται αρνητικά με την όρεξη [32]. Το σύνθετο σύμπλεγμα υποθρεψίας και φλεγμονής φαίνεται στο σχήμα 2 [18].

Σχήμα 2 : Σχηματική αναπαράσταση των αιτιών και των αποτελεσμάτων του σύνθετου συνδρόμου Υποθρεψίας- Φλεγμονής.



(Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G et al: Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: Causes and consequences. Am J Kidney Dis 42: 864-881, 2003)

Το Εθνικό Νεφρολογικό Ίδρυμα των ΗΠΑ (NKF) και η Πρωτοβουλία για την ποιότητα της έκβασης της Νεφρικής Ασθένειας (K/DOQI) προτείνουν ένα σύνολο βιοχημικών δεικτών για την διατροφική αξιολόγηση αυτών των ασθενών (Πίνακας 5) [33].

Πιν. 5: Βιοχημικός έλεγχος ασθενών με ΧΝΝ σταδίων 2-5 του NKF K/DOQI, 2000

Είδος Δείκτη	Δείκτης	Συχνότητα
Ρουτίνας	Αλβουμίνη ορού προ κάθαρσης	Μηνιαίως στα άτομα σε κάθαρση (κάθε 1-3 μήνες σε ασθενείς με ΧΝΝ)
	nPNA	Μηνιαίως στα άτομα σε αιμοκάθαρση (κάθε 3-4 μήνες σε ΠΚ και ΧΝΝ ασθενείς)

Έλεγχος Επιβεβαίωσης	Προ-αλβουμίνη ορού προ κάθαρσης	Όποτε απαιτείται
	Κρεατινίνη ορού προ κάθαρσης	Όποτε απαιτείται
	Χοληστερόλη ορού προ κάθαρσης	Όποτε απαιτείται
	Δείκτης κρεατινίνης	Όποτε απαιτείται

nPNA: ομαλοποιημένη παραγωγή- εμφάνιση πρωτεϊνικού αζώτου

ΠΚ: Περιτοναϊκή Κάθαρση

(Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 2000;35:1-140.)

3.2 Αλβουμίνη και προ-αλβουμίνη (τρανσθυρετίνη)

Η αλβουμίνη και η προ-αλβουμίνη είναι αρνητικά αντιδρώσες πρωτεΐνες στην οξεία φάση φλεγμονής και όπως προαναφέρθηκε αποτελούν δείκτες πρώτης γραμμής για την εκτίμηση της θρεπτικής κατάστασης του ασθενούς [33]. Η χαμηλή αλβουμίνη είναι ένας από τους ισχυρότερους προγνωστικούς παράγοντες της κλινικής έκβασης των ασθενών υπό αιμοκάθαρση, αλλά παραμένει ασαφές σε ποιο βαθμό η χαμηλή τιμή της είναι αποτέλεσμα μειωμένης θρεπτικής πρόσληψης, αυξημένου καταβολισμού, απώλειας πρωτεϊνών ή συνδυασμός των παραπάνω. Παρόλα αυτά, δύναται η χρήση της ως διαγνωστικό κριτήριο στο ευρύ φάσμα του συνδρόμου απώλειας πρωτεΐνης - ενέργειας [34]. Η μέτρησή της είναι οικονομική και την καθιστά ευρέως εφαρμόσιμη [33].

Η προ-αλβουμίνη (τρανσθυρετίνη) λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής της (περίπου 2 ημέρες) έναντι της αλβουμίνης (περίπου 20 ημέρες) ανταποκρίνεται άμεσα σε πρόσφατη πρωτεΐνο - ενεργειακή έλλειψη [33,27]. Εντούτοις δεν αποτελεί σαφή δείκτη πρωτεΐνο -ενεργειακής θρέψης, καθώς τα επίπεδά της μπορεί να αυξηθούν σε ασθενείς με ΧΝΝ ως αποτέλεσμα της μειωμένης νεφρικής αποδόμησης της πρωτεΐνης που δεσμεύει τη ρετινόλη και επακόλουθη αύξηση της ποσότητας της συνδεδεμένης με αυτήν τρανσθυρετίνης [34]. Έχει όμως αποδειχθεί σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση και υπό περιτοναϊκή κάθαρση ότι η τρανσθυρετίνη είναι αξιόπιστος δείκτης της διατροφικής κατάστασης παρουσιάζοντας σημαντικές συσχετίσεις με την πρόσληψη ενέργειας και πρωτεϊνών καθώς και με τα αποθέματα λίπους και της άλιπης σωματικής μάζας [35]. Τα επίπεδα τρανσθυρετίνης ορού κάτω των 300 mg/L

αποδείχθηκε ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση [35]. Επιπλέον η χαμηλή προαλβουμίνη στον ορό και ιδιαίτερα η μείωση της με την πάροδο του χρόνου αποτελεί δείκτη φτωχής πρόγνωσης ακόμη και σε ασθενείς με φυσιολογική λευκωματίνη ορού, γεγονός που υποδηλώνει ότι θα μπορούσε να είναι ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο σε συνδυασμό με άλλους βιοχημικούς δείκτες [34,27].

Οι τακτικές μετρήσεις τόσο της λευκωματίνης ορού όσο και της τρανσθυρετίνης καθιστούν δυνατή την ανίχνευση ασθενών των οποίων η πρόγνωση συσχετίζεται με την κακή τους θρέψη και στους οποίους πρέπει να πραγματοποιηθεί άμεση διατροφική παρέμβαση [35]. Οι έρευνες έχουν δείξει ότι και οι δύο αυτές πρωτεΐνες αίματος είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες θνησιμότητας στους ασθενείς υπό κάθαρση [35,27].

3.3 Τρανσφερρίνη – κρεατινίνη ορού

Αν και η τρανσφερρίνη αποτελεί ευαίσθητο δείκτη διατροφικής κατάστασης λόγω της χαμηλής ημίσειας ζωής, περίπου 8,5 ημέρες, δεν προτείνεται η χρήση της γιατί οι τιμές της επηρεάζονται από τις αυξημένες απαιτήσεις σε σίδηρο (λόγω της χρόνιας απώλειας αίματος στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση) και την χορήγηση ερυθροποιητίνης [33].

Η κρεατινίνη ορού ως βιοχημικός δείκτης της μυϊκής μάζας μπορεί να χρησιμοποιηθεί, αλλά η συσχέτισή της με τη λειτουργία των νεφρών μπορεί να περιορίσει τη χρησιμότητά της [36]. Ωστόσο σε ασθενείς που υπόκεινται σε μακροχρόνια και σταθερή αιμοδιάλυση και που έχουν ελάχιστη ή μη υπολειμματική νεφρική λειτουργία, η μεσο-μακροπρόθεσμη συγκέντρωση της κρεατινίνης στον ορό και οι μεταβολές της με την πάροδο του χρόνου μπορούν να αντιπροσωπεύουν παράλληλες αλλαγές στη μάζα των σκελετικών μυών [36]. Η αύξηση της μυϊκής μάζας όπως αντανακλάται από αύξηση της συγκέντρωσης κρεατινίνης ορού σε σταθερές συνθήκες κάθαρσης συσχετίζεται με μεγαλύτερη επιβίωση ενώ η απώλεια μυϊκής μάζας (δηλαδή μείωση της συγκέντρωσης κρεατινίνης στον ορό) σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα [36,37].

Η καμπύλη κρεατινίνης και θνησιμότητας των ασθενών σε κάθαρση έχει σχήμα “J”, με μικρότερη θνησιμότητα σε τιμές κρεατινίνης ορού προ κάθαρσης 9-11 mg/dl, ενώ μια μέτρια αύξηση στη θνησιμότητα φαίνεται σε υψηλότερες τιμές [38].

3.4 Ολική χοληστερόλη ορού

Οι χαμηλές τιμές χοληστερόλης (< 150-180 mg/dl) σε ασθενείς με ΧΝΝ πιθανόν να υποδηλώνουν χρόνια πρωτεϊνο- ενεργειακή ανεπάρκεια και σχετίζονται αρνητικά με τους προαναφερθέντες διατροφικούς δείκτες όπως η αλβουμίνη, η προ-αλβουμίνη και η κρεατινίνη και θετικά με θνησιμότητα σε πολλές έρευνες [33]. Η καμπύλη της σχέσης χοληστερόλης με τη θνησιμότητα έχει σχήμα “U” όπου χαμηλότερη θνησιμότητα παρατηρείται σε τιμές χοληστερόλης 200-220 mg/dl και αύξησή της σε μικρότερες ή μεγαλύτερες τιμές. Επιπλέον ασθενείς με χαμηλές ή υψηλές τιμές χοληστερόλης έχουν και υψηλότερες τιμές CRP [39].

Παρόλα αυτά τα χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα αντιπροσωπεύουν ένα από τα πιο αμφιλεγόμενα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου απώλειας πρωτεΐνης - ενέργειας, λόγω της πεποίθησης ότι τέτοια χαμηλά επίπεδα είναι ευεργετικά για την πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας στον γενικό πληθυσμό. Οι πεποιθήσεις αυτές παραμένουν παρά τις σταθερές συσχετίσεις της χαμηλής χοληστερόλης ορού με αρνητική κλινική έκβαση σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση και σε ασθενείς με ΧΝΝ [34]. Επιπλέον μεγάλες κλινικές δοκιμές που ήθελαν να αποδείξουν μείωση της θνησιμότητας μειώνοντας την χοληστερόλη, απέτυχαν. Τα μειωμένα επίπεδα χοληστερόλης κατόπιν φαρμακευτικής θεραπείας δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως δείκτες του συνδρόμου απώλειας πρωτεΐνης - ενέργειας, [34].

3.5 C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και άλλοι δείκτες φλεγμονής

Η ύπαρξη της χρόνιας φλεγμονής στην χρόνια νεφρική νόσο έχει αναγνωρισθεί από τα μέσα της δεκαετίας του '90 [32] και μπορεί να προκληθεί λόγω μολύνσεων, αλληλεπίδρασης αίματος και μεμβρανών κάθαρσης, μολυσματικών ουσιών στο διάλυμα κάθαρσης καθώς και από την ίδια την χρόνια νεφρική νόσο

[40]. Επιπλέον εικάζεται ότι ο συνδυασμός της εξασθετισμένης ανοσοαπόκρισης με την επίμονη ανοσοδιέγερση παίζει ρόλο στη συστηματική μικροφλεγμονή και στην μεταβολή της ισορροπίας των κυτοκινών που χαρακτηρίζουν την ουραιμική κατάσταση και οδηγούν σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο [41]. Για τους λόγους αυτούς ο έλεγχος της ύπαρξης φλεγμονής κρίνεται επιτακτικός και αποτελεί μέρος των βιοχημικών εξετάσεων [40].

Ο πιο συχνός τρόπος ανίχνευσης της οξείας ή χρόνιας φλεγμονής είναι η μέτρηση της C- αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), μίας θετικής πρωτεΐνης οξείας φάσης. Υπάρχει μια γραμμική συσχέτιση μεταξύ της CRP και του κινδύνου για στεφανιαία νόσο, έμφραγμα του μυοκαρδίου και θνητότητας στον γενικό πληθυσμό όσο και στους ηλικιωμένους [32]. Χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή παρουσιάζεται στο 30-65% των ασθενών υπό αιμοκάθαρση. Το κατώφλι της τιμής CRP το οποίο προσδιορίζει την ύπαρξη φλεγμονής δεν είναι ξεκάθαρο και ποικίλει μεταξύ 5 και 10 mg/L στις διάφορες μελέτες [33].

Σε πολλές αναφορές και άλλοι δείκτες φλεγμονής όπως οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες ιντερλευκίνη -1 (IL-1), ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και TNF-α είναι αυξημένοι με παρόμοιες συνέπειες [34]. Ο TNF-α διεγείρει την λιπόλυση, έχει θετική επίδραση στην σαρκοπενία, στην ινσουλινοαντίσταση και στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Η IL-6 με την σειρά της αυξάνει τόσο την σαρκοπενία όσο και την αθηρογένεση [41,42,22]. Ωστόσο στην κλινική πράξη η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) εξακολουθεί να είναι ο συνηθέστερα χρησιμοποιούμενος βιοχημικός δείκτης της φλεγμονής καθώς είναι φτηνός, εύκολος, αξιόπιστος και χρησιμοποιείται ευρέως σε πολλές χώρες σε όλο τον κόσμο [41]. Στον πίνακα 4 αναφέρονται οι θετικές και αρνητικές αντιδρώσες πρωτεΐνες οξείας φάσης που χρησιμοποιούνται ως δείκτες φλεγμονής σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια [18].

Πίνακας 6: Πρωτεΐνες οξείας φάσης που χρησιμοποιούνται ως δείκτες φλεγμονής σε ασθενείς με ΧΝΝ.

Θετικές πρωτεΐνες οξείας φάσης	Αρνητικές πρωτεΐνες οξείας φάσης
Προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες	Δείκτες θρέψης
Ιντερλευκίνη-6 (IL-6)	Αλβουμίνη
TNF-α (καχεκτίνη)	Τρανφερίνη
Άλλες ιντερλευκίνες (IL-1β, κ.α)	Προ-αλβουμίνη (τρανσθυρετίνη)
Άλλες θετικές πρωτεΐνες οξείας φάσης	Χοληστερόλη

CRP	Λεπτίνη
Αμυλοειδές Α ορού	Άλλες αρνητικές πρωτεΐνες οξείας φάσης
Φερριτίνη	Ιστιδίνη
Ινωδογόνο, α ₁ αντιθρυψίνη T, απτοσφαιρίνη	

(Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G et al: Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: Causes and consequences. Am J Kidney Dis 42: 864-881, 2003)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1 Σκοπός της μελέτης

Η μελέτη αυτή είχε ως σκοπό να αξιολογήσει τη μεταβολή της θρέψης και της φλεγμονής, λευκωματίνης και CRP, σε ασθενείς που βρίσκονται σε χρόνια περιοδική αιμοκάθαρση, μέσω καταγραφής των αντίστοιχων τιμών για έξι (6) συνεχόμενα έτη και να διερευνήσει τη συσχέτιση της κατάστασης θρέψης με τη φλεγμονή. Συγκεκριμένα, με το πέρας της μελέτης θα πρέπει να απαντηθεί το ερώτημα της συσχέτισης των συγκεντρώσεων ορού των δεικτών θρέψης και φλεγμονής και των μεταβολών τους μέσα στο διάστημα των έξι (6) ετών.

4.2 Υλικό και μέθοδος

Η έρευνα πραγματοποιήθηκε στην ιδιωτική Μονάδα Τεχνητού Νεφρού (MTN) «ΜΕΣΟΓΕΙΟΣ» που εδρεύει στο Παλαιό Φάληρο. Υλικό της μελέτης αποτέλεσαν οι ηλεκτρονικοί ιατρικοί φάκελοι των νεφροπαθών ασθενών τελικού σταδίου της παραπάνω Μονάδας. Η έρευνα υλοποιήθηκε αφού εγκρίθηκε από την επιστημονική επιτροπή της Μονάδας και τηρήθηκε η ανωνυμία των ασθενών. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς οι οποίοι βρίσκονταν σε ανοσοκατασταλτική αγωγή ή με ενεργό καρκίνο. Οι ασθενείς ήταν και των δύο (2) φύλων και για τουλάχιστον έξι (6) έτη υπό αιμοκάθαρση στην εν λόγω MTN πριν από την έναρξη της μελέτης. Τα παραπάνω κριτήρια πληρούσαν 102 ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς υποβάλλονταν σε τετράωρη κάθαρση τρεις (3) φορές την εβδομάδα.

Η έρευνα διήρκεσε έξι (6) μήνες ξεκινώντας από τον Σεπτέμβριο του 2017, στη διάρκεια της οποίας πραγματοποιήθηκε αναδρομική καταγραφή για έξι (6) συναπτά έτη των τιμών: λευκωματίνης, CRP, παραθορμόνης, ασβεστίου, φωσφόρου, χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, αιμοσφαιρίνης, φερριτίνης, επάρκεια της κάθαρσης (KTIV), κορεσμού της τρανσφερίνης (TSAT), εβδομαδιαίας λήψης ερυθροποιητίνης και βάρους. Στα επιπλέον στοιχεία που καταγράφηκαν ήταν το φύλο, το ύψος, η ηλικία κατά την ένταξη, η χρονολογία ένταξης στην αιμοκάθαρση, το είδος της αγγειακής προσπέλασης (αρτηριοφλεβική αναστόμωση, αρτηριοφλεβικό μόσχευμα, μόνιμος ή προσωρινός κεντρικός φλεβικός καθετήρας), το είδος της αιμοκάθαρσης (κλασική ή αιμοδιαδιήθηση), και το πρωτοπαθές αίτιο της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου.

Για την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα στατιστικής επεξεργασίας IBM SPSS Statistics έκδοση 23, καθώς και το λογιστικό φύλο EXCEL 2007. Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν με τη μορφή μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση. Οι διακριτές μεταβλητές εκφράστηκαν με τη μορφή συχνότητας και % συχνότητας. Οι συσχετίσεις μεταξύ συνεχών μεταβλητών ελέγχθηκαν με τη χρήση του Pearson's rho. Σε ότι αφορά στις συγκρίσεις μεταξύ των επαναληπτικών μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος των επαναληπτικών μετρήσεων διακύμανσης (repeated measurements ANOVA).

4.3 Αποτελέσματα

Λόγω των πολλών και επαναλαμβανόμενων μεταβλητών που καταγράφηκαν για έξι (6) συναπτά έτη, τα δεδομένα που συλλέχθηκαν ήταν πολλά και αντίστοιχα πολλοί είναι οι πιθανοί τρόποι για να αναλυθούν. Η ανάλυση που επιλέχθηκε πιστεύουμε ότι εστιάζει στα κύρια ερωτήματα της έρευνας και συνάμα καλύπτει το φάσμα των δεδομένων που καταγράφηκαν.

Στον πίνακα 7 που ακολουθεί γίνεται μια περιγραφή του δείγματος των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, που συμμετείχαν στη μελέτη, ως προς τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά τους.

Πίνακας 7: Επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών.

Χαρακτηριστικά	Ασθενείς σε
Επιδημιολογικά και κλινικά	Αιμοκάθαρση (n=102)
Ηλικία ένταξης στην αιμοκάθαρση (ys)	58 \pm 15
Φύλο (άνδρες/γυναίκες, n, %)	68 (66,7%), 34 (33,3%)
Διάρκεια κάθαρσης (μήνες)	98
<u>Είδος αιμοκάθαρσης (n, %)</u>	
Κλασσική	46 (45,1%)
Αιμοδιαδιήθηση	56 (54,9%)
<u>Είδος προσπέλασης (n, %)</u>	
AVF	68 (66,7%)
AVG	18 (17,6%)

ΚΦΚ	16 (15,7%)
<u>Αίτιο ένταξης στην αιμοκάθαρση (n, %)</u>	
ΣΔ	12 (11,8%)
Σπειραματονεφρίτιδα	34 (33%)
Άγνωστο/άλλη αιτία	53 (52%)

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Οι τιμές εκφράζονται ως μέσος όρος \pm SD

Συντομογραφίες: AVF: αρτηριοφλεβική αναστόμωση, AVG: αρτηριοφλεβικό μόσχευμα, ΚΦΚ: κεντρικός φλεβικός καθετήρας, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης.

Το δείγμα (n=102) αποτελούνταν από 68 άνδρες και 34 γυναίκες. Ο μέσος όρος ηλικίας ένταξης στην αιμοκάθαρση ήταν 58 ± 15 χρόνια και η μέση διάρκεια κάθαρσης ήταν 98 μήνες. Αιμοδιαδιήθηση λάμβαναν 56 (54,9%) ασθενείς και 46 (45,1%) ασθενείς λάμβαναν κλασσική αιμοκάθαρση. Αρτηριοφλεβική αναστόμωση είχαν 68 (66,7%) ασθενείς, αρτηριοφλεβικό μόσχευμα είχαν 18 (17,6%) ασθενείς και κεντρικό φλεβικό καθετήρα είχαν 16 ασθενείς (15,75). Αίτια ένταξης στην αιμοκάθαρση ήταν η σπειραματονεφρίτιδα σε ποσοστό 33%, η ύπαρξη ΣΔ σε ποσοστό 11,8%, και τέλος το μεγαλύτερο ποσοστό 52% ήταν άγνωστο/ή άλλο αίτιο ένταξης σε αιμοκάθαρση.

Στον παρακάτω πίνακα 8, καταγράφονται οι μεταβολές των επιπέδων ορού βιοχημικών δεικτών, του ΔΜΣ, της αντίστασης στην ερυθροποιητίνη (ERI), της επάρκειας της αιμοκάθαρσης (Kt/V) και του κορεσμού της τρανσφερίνης (TSAT) σε έξι συναπτά έτη.

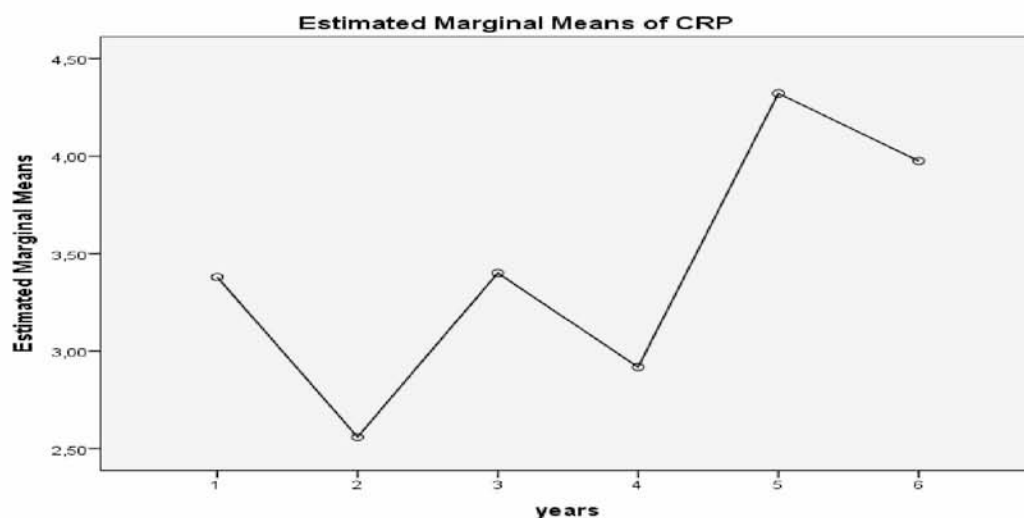
Πίνακας 8: Μεταβολές των επιπέδων ορού βιοχημικών δεικτών, του ΔΜΣ, της αντίστασης στην ερυθροποιητίνη (ERI), της επάρκειας της αιμοκάθαρσης (Kt/V) και TSAT που καταγράφηκαν για έξι έτη.

	Καταγρ.1 1ο έτος Mean \pm SD	Καταγρ.2 2ο έτος Mean \pm SD	Καταγρ.3 3ο έτος Mean \pm SD	Καταγρ.4 4ο έτος Mean \pm SD	Καταγρ.5 5ο έτος Mean \pm SD	Καταγρ.6 6ο έτος Mean \pm SD
CRP (mg/dl)	3,38 \pm 4,3	2,55 \pm 2,59	3,4 \pm 2,7	2,91 \pm 2,48	4,32 \pm 3,74	3,97 \pm 3,2
Αλβουμίνη (g/dl)	3,9 \pm 0,46	3,95 \pm 0,26	3,98 \pm 0,42	4,01 \pm 0,35	4,05 \pm 0,33	3,9 \pm 0,3
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	11,49 \pm 1,36	11,58 \pm 1,16	11,24 \pm 1,54	11,54 \pm 0,99	11,37 \pm 0,89	11,46 \pm 1,04
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	159,7 \pm 42,16	161,91 \pm 35,12	157,85 \pm 31,84	149,92 \pm 32,54	149,77 \pm 33,52	162,34 \pm 33,43

Τριγλυκερίδια (mg/dl)	160,22±74,5	176,13±92	186,43±93,53	175,72±91,84	174,72±85,71	177,19±87,73
Παραθορμόνη (pg/dl)	359,94±328	245,76±185,4	287,56±209,9	275,63±191	330,25±240,9	346±249
Ασβέστιο (mg/dl)	8,79±0,83	8,9±0,67	9,15±0,66	8,94±0,64	8,94±0,55	9,04±0,66
Φώσφορος (mg/dl)	4,98±1,61	4,63±1,02	5,02±1,25	4,88±1,14	4,51±1,06	4,42±1,15
Φερριτίνη (ng/ml)	741,36±382	667,49±386,7	544,25±306,9	531,38±341,9	453,96±304,1	382,84±236,5
ΔΜΣ (kgr/m ²)	26,75±5,49	26,86±5,41	29,1±24,61	26,7±5,23	26,47±5,03	26,25±5,07
ERI	9,92±7,01	10,36±6,34	10,99±7,34	9,66±4,97	10,33±6,75	11,24±5,31
Kt/V	1,05±4,95	1,2±0,24	1,29±0,25	1,33±0,21	1,34±0,2	1,28±0,23
TSAT	36,46±18,2	36,18±18,76	38,83±16,78	37,8±17,35	31,4±15,32	29,19±15,81

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η αντίσταση στην ερυθροποιητίνη (ERI) υπολογίστηκε με τον τύπο: $ERI = (\text{εβδομαδιαία δόση ερυθροποιητίνης} / \text{Σωματικό Βάρος}) / \text{Αιμοσφαιρίνη}$

Από την σύγκριση των επαναληπτικών μετρήσεων με τη μέθοδο one way anova repeated measurements προκύπτουν τα παρακάτω διαγράμματα:



Σχήμα 3: Διακύμανση της CRP σε έξι έτη

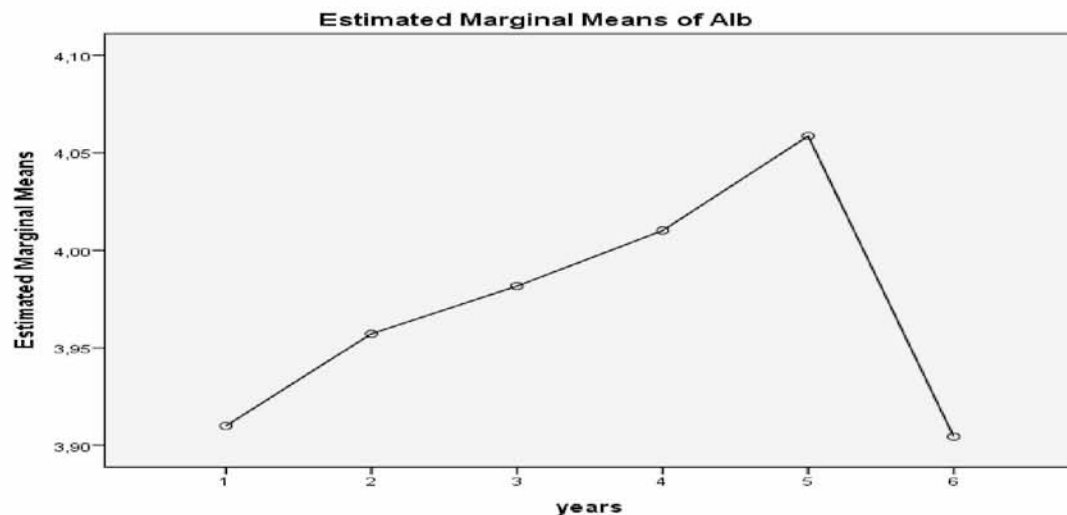
Tests of Between-Subjects Effects

Measure: MEASURE_1

Transformed Variable: Average

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Intercept	7182,842	1	7182,842	321,277	,000
Error	2258,071	101	22,357		

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση από έτος σε έτος για την τιμή του CRP ($F=321,277$, $p\text{-value}<5\%$). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η τιμή του δείκτη είναι χαμηλότερη για το έτος 2 και υψηλότερη για το έτος 5.



Σχήμα 4: Διακύμανση της Αλβουμίνης σε έξι έτη

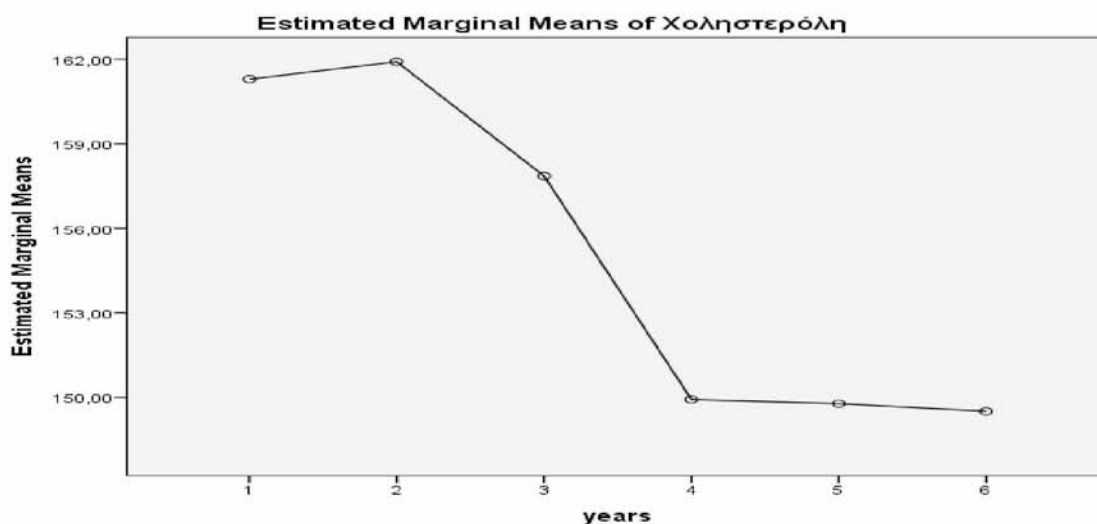
Tests of Between-Subjects Effects

Measure: MEASURE_1

Transformed Variable: Average

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Intercept	9647,179	1	9647,179	25000,052	,000
Error	38,975	101	,386		

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση από έτος σε έτος για την τιμή της αλβουμίνης ($F=25000,052$, $p\text{-value}<5\%$). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η τιμή του δείκτη είναι χαμηλότερη για τα έτη 1 και 6 και υψηλότερη για το έτος 5.



Σχήμα 5: Διακύμανση της Χοληστερόλης σε έξι έτη

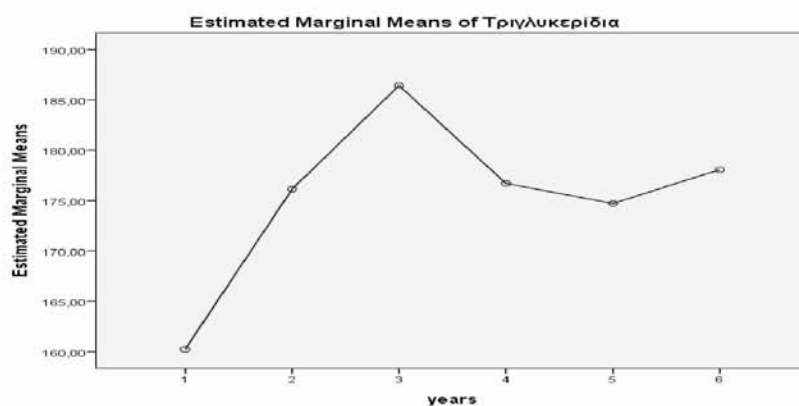
Tests of Between-Subjects Effects

Measure: MEASURE_1

Transformed Variable: Average

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Intercept	1,471E7	1	1,471E7	3196,912	,000
Error	464775,895	101	4601,742		

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση από έτος σε έτος για την τιμή της χοληστερόλης ($F=3196,912$, $p\text{-value}<5\%$). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η τιμή του δείκτη είναι χαμηλότερη για τα έτη 4, 5 και 6 και υψηλότερη για τα έτη 1 και 2.



Σχήμα 6: Διακύμανση Τριγλυκεριδίων σε έξι έτη

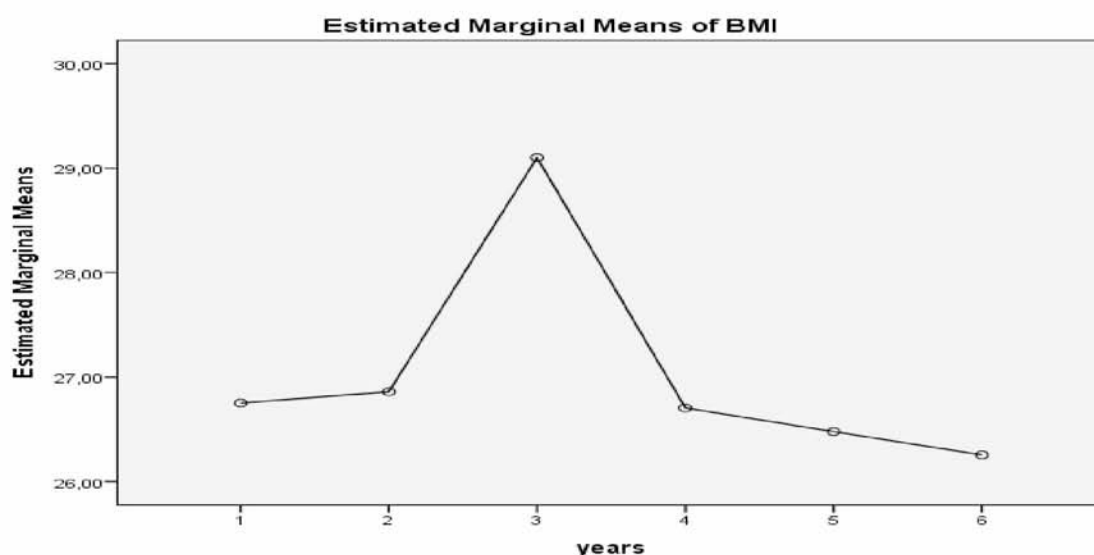
Tests of Between-Subjects Effects

Measure: MEASURE_1

Transformed Variable: Average

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Intercept	1,882E7	1	1,882E7	587,936	,000
Error	3233872,596	101	32018,541		

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση από έτος σε έτος για την τιμή των τριγλυκεριδίων ($F=587,936$, $p\text{-value}<5\%$). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η τιμή του δείκτη είναι χαμηλότερη για τα έτη 4, 5 και 6 και υψηλότερη για το έτος 3.



Σχήμα 7: Διακύμανση του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) σε έξι έτη

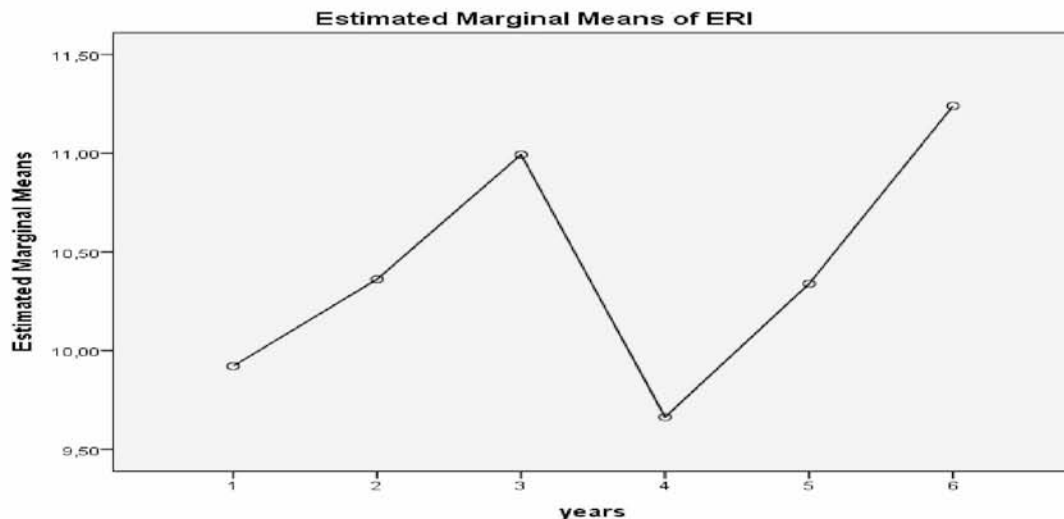
Tests of Between-Subjects Effects

Measure: MEASURE_1

Transformed Variable: Average

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Intercept	446986,408	1	446986,408	1762,372	,000
Error	25616,401	101	253,628		

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση από έτος σε έτος για την τιμή του ΔΜΣ ($F=1762,372$, $p\text{-value}<5\%$). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η τιμή του δείκτη είναι χαμηλότερη για τα έτη 5 και 6 και υψηλότερη για το έτος 3.



Σχήμα 8: Διακύμανση της αντίστασης στην ερυθροποιητίνη (ERI) σε έξι έτη

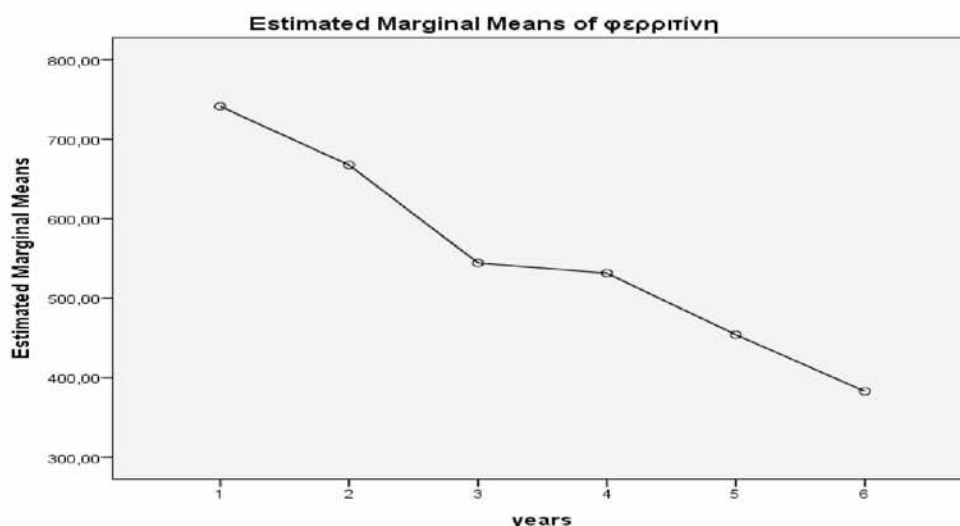
Tests of Between-Subjects Effects

Measure: MEASURE_1

Transformed Variable: Average

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Intercept	66440,923	1	66440,923	515,699	,000
Error	13012,508	101	128,837		

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση από έτος σε έτος για την τιμή της αντίστασης στην ερυθροποιητίνη ($F=515,699$, $p\text{-value}<5\%$). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η τιμή του δείκτη είναι χαμηλότερη για το έτος 4 και υψηλότερη για τα έτη 3 και 6.



Σχήμα 9: Διακύμανση της φερριτίνης σε έξι έτη

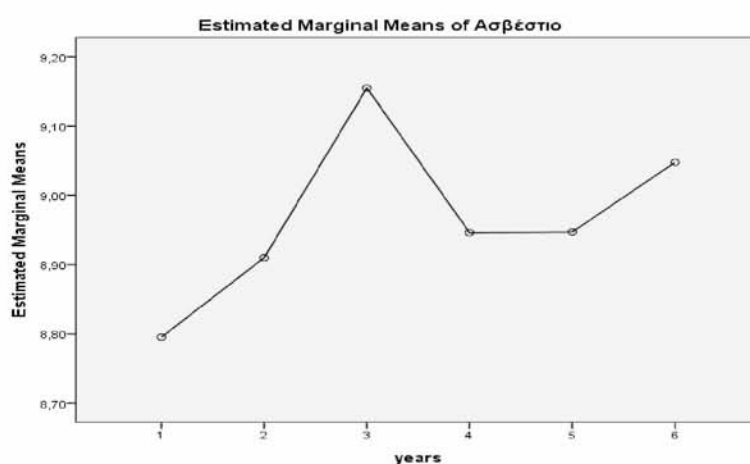
Tests of Between-Subjects Effects

Measure: MEASURE_1

Transformed Variable: Average

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Intercept	1,875E8	1	1,875E8	376,426	,000
Error	5,032E7	101	498178,005		

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση από έτος σε έτος για την τιμή της φερριτίνης ($F=376,426$, $p\text{-value}<5\%$). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η τιμή του δείκτη είναι χαμηλότερη για το έτος 6 και υψηλότερη για το έτος 1.



Σχήμα 10: Διακύμανση του ασβεστίου σε έξι έτη

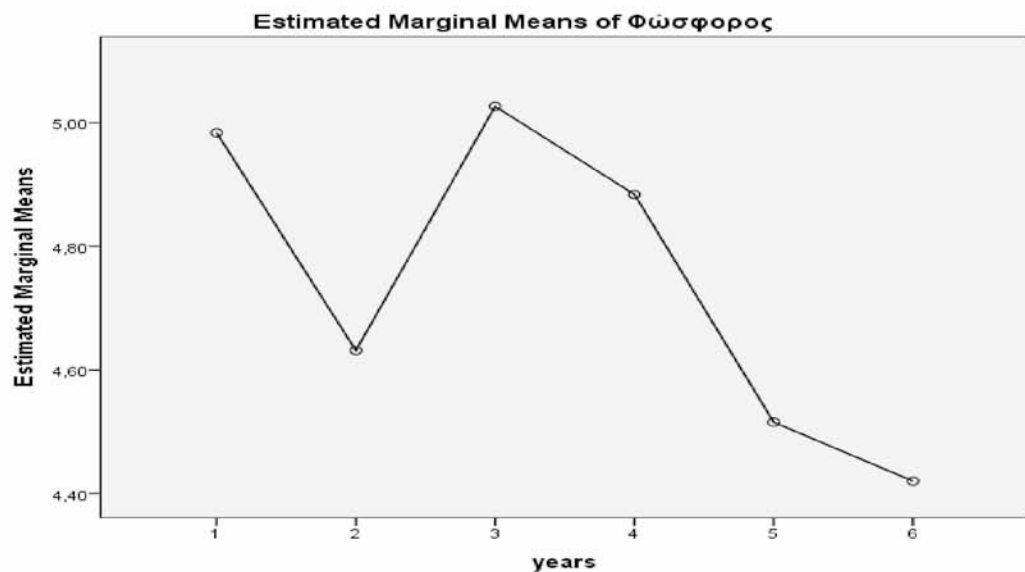
Tests of Between-Subjects Effects

Measure: MEASURE_1

Transformed Variable: Average

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Intercept	49206,556	1	49206,556	60008,724	,000
Error	82,819	101	,820		

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση από έτος σε έτος για την τιμή του ασβεστίου ($F=60008,724$ $p\text{-value}<5\%$). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η τιμή του δείκτη είναι χαμηλότερη για το έτος 1 και υψηλότερη για το έτος 3.



Σχήμα 11: Διακύμανση του φωσφόρου σε έξι έτη

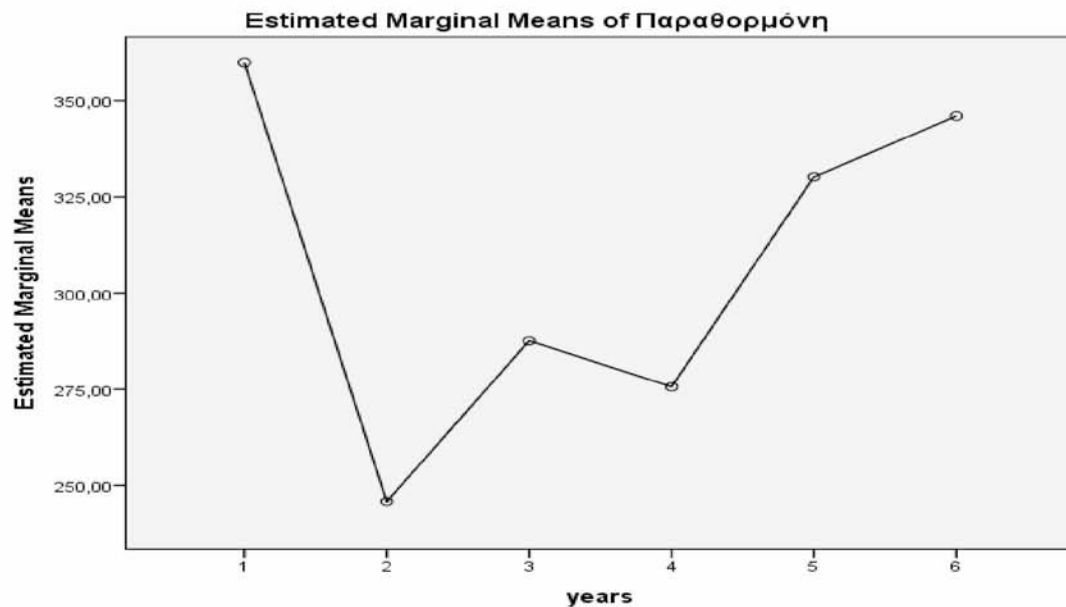
Tests of Between-Subjects Effects

Measure: MEASURE_1

Transformed Variable: Average

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Intercept	13770,523	1	13770,523	3334,180	,000
Error	417,141	101	4,130		

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση από έτος σε έτος για την τιμή του φωσφόρου ($F=3334,180$, $p\text{-value}<5\%$). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η τιμή του δείκτη είναι χαμηλότερη για τα έτη 5 και 6 και υψηλότερη για το έτη 3 και 1.



Σχήμα 12: Διακύμανση της παραθορμόνης σε έξι έτη

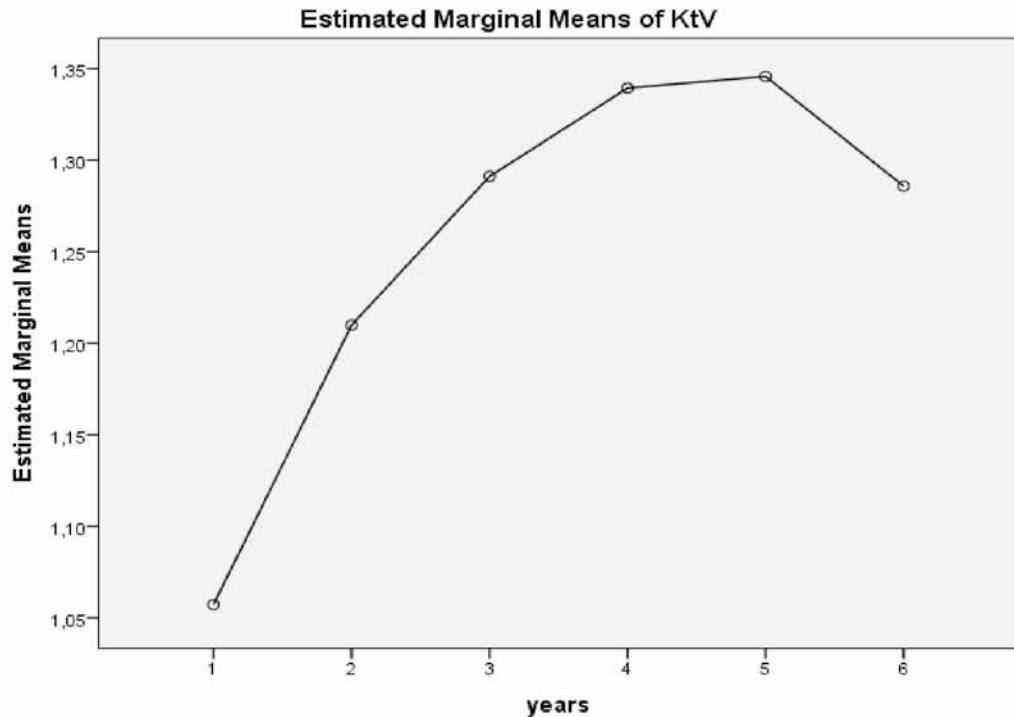
Tests of Between-Subjects Effects

Measure: MEASURE_1

Transformed Variable: Average

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Intercept	5,788E7	1	5,788E7	460,951	,000
Error	1,268E7	101	125574,500		

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση από έτος σε έτος για την τιμή της παραθορμόνης ($F=460,951$, $p\text{-value}<5\%$). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η τιμή του δείκτη είναι χαμηλότερη για τα έτη 2 και 4 και υψηλότερη για το έτος 1 και 6.



Σχήμα 13: Διακύμανση της επάρκειας της κάθαρσης (Kt/V) σε έξι έτη

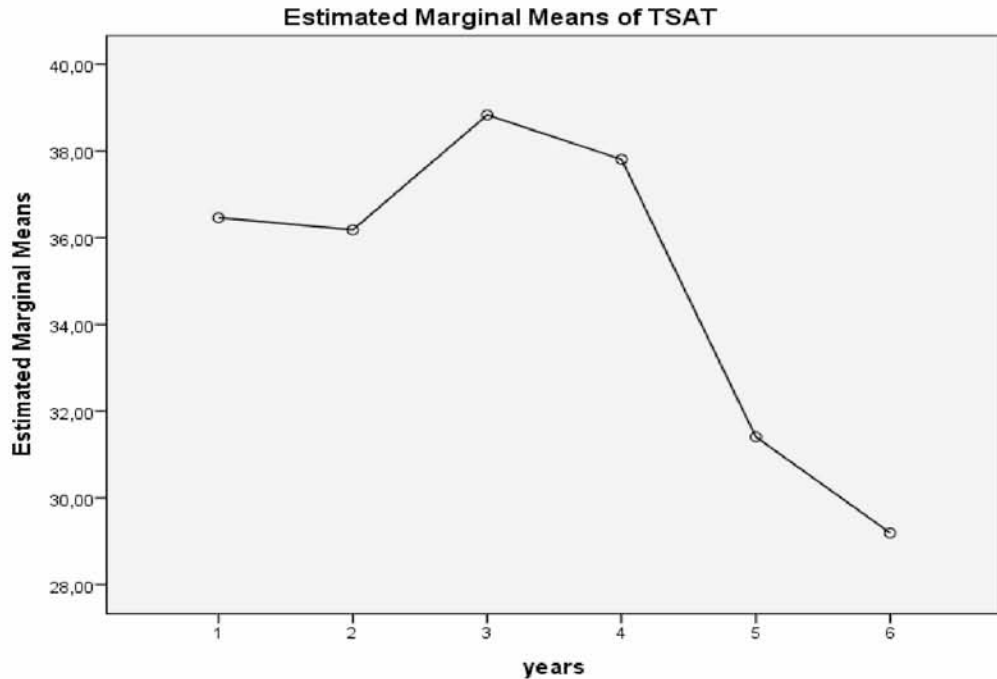
Tests of Between-Subjects Effects

Measure: MEASURE_1

Transformed Variable: Average

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Intercept	963,765	1	963,765	4368,717	,000
Error	22,281	101	,221		

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση από έτος σε έτος για την τιμή της Kt/V ($F=4368,717$, $p\text{-value}<5\%$). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η τιμή του δείκτη είναι χαμηλότερη για το έτος 1 και υψηλότερη για τα έτη 4 και 5.



Σχήμα 14: Διακύμανση του κορεσμού της τρανσφερίνης (TSAT) σε έξι έτη

Tests of Between-Subjects Effects

Measure: MEASURE_1

Transformed Variable: Average

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Intercept	748927,399	1	748927,399	835,546	,000
Error	90529,599	101	896,333		

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση από έτος σε έτος για την τιμή του κορεσμού της τρανσφερίνης (TSAT) ($F=835,546$ p -value<5%). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η τιμή του δείκτη είναι χαμηλότερη για τα έτη 5 και 6 και υψηλότερη για τα έτη 3 και 4.

Για τον προσδιορισμό της συσχέτισης ανάμεσα στην CRP 1 (1ο έτος καταγραφής), με Alb 1 (αλβουμίνη 1), με CHOL 1 (χοληστερόλη 1), με TRG 1 (τριγλυκερίδια 1) και με PTH 1 (παραθορμόνη 1) προσδιορίστηκε ο συντελεστής κατά Pearson. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αρνητική ασθενής γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στην CRP και στη χοληστερόλη ($r=-0,217$, p -

value=0,029<0,05) και ανάμεσα στην CRP και στα τριγλυκερίδια ($r=-0,246$, p-value=0,013<0,05) σε επίπεδο σημαντικότητας 5% για το πρώτο έτος καταγραφής, όπως φαίνεται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9: Συσχετίσεις ανάμεσα στην CRP 1 (1ο έτος καταγραφής), με Alb 1 (αλβουμίνη 1), με CHOL 1 (χοληστερόλη 1), με TRG 1 (τριγλυκερίδια 1) και με PTH 1 (παραθορμόνη 1)

		Correlations				
		CRP1	Alb 1	PTH1	CHOL1	TRG1
CRP1	Pearson Correlation	1	-,047	-,048	-,217*	-,246*
	Sig. (2-tailed)		,638	,635	,029	,013
	N	102	102	102	102	102
Alb1	Pearson Correlation	-,047	1	-,110	-,391**	,140
	Sig. (2-tailed)	,638		,272	,000	,159
	N	102	102	102	102	102
PTH1	Pearson Correlation	-,048	-,110	1	-,094	-,102
	Sig. (2-tailed)	,635	,272		,348	,308
	N	102	102	102	102	102
CHOL1	Pearson Correlation	-,217*	-,391**	-,094	1	,266**
	Sig. (2-tailed)	,029	,000	,348		,007
	N	102	102	102	102	102
TRG1	Pearson Correlation	-,246*	,140	-,102	,266**	1
	Sig. (2-tailed)	,013	,159	,308	,007	
	N	102	102	102	102	102

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Για τον προσδιορισμό της συσχέτισης ανάμεσα στην CRP 6 (6ο έτος καταγραφής), με Alb 6 (αλβουμίνη 6), με CHOL 6 (χοληστερόλη 6), με TRG 6 (τριγλυκερίδια 6) και με PTH 6 (παραθορμόνη 6) προσδιορίστηκε ο συντελεστής κατά Pearson. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αρνητική ασθενής γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στην CRP και στην παραθορμόνη ($r=0,184$, p-

value=0,065<0,10) σε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=10\%$ για το έκτο έτος καταγραφής, όπως φαίνεται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10: Συσχετίσεις ανάμεσα στην CRP 6 (6ο έτος καταγραφής), με Alb 6 (αλβουμίνη 6), με CHOL 6 (χοληστερόλη 6), με TRG 6 (τριγλυκερίδια 6) και με PTH 6 (παραθορμόνη 6)

		Correlations				
		CRP6	Alb6	PTH6	CHOL6	TRG6
CRP6	Pearson Correlation	1	-,038	,184	,105	,070
	Sig. (2-tailed)		,708	,065	,292	,486
	N	102	102	102	102	102
Alb6	Pearson Correlation	-,038	1	,161	-,006	,164
	Sig. (2-tailed)	,708		,106	,955	,100
	N	102	102	102	102	102
PTH6	Pearson Correlation	,184	,161	1	-,027	,109
	Sig. (2-tailed)	,065	,106		,785	,274
	N	102	102	102	102	102
CHOL6	Pearson Correlation	,105	-,006	-,027	1	,169
	Sig. (2-tailed)	,292	,955	,785		,090
	N	102	102	102	102	102
TRG6	Pearson Correlation	,070	,164	,109	,169	1
	Sig. (2-tailed)	,486	,100	,274	,090	
	N	102	102	102	102	102

Στην συνέχεια προσδιορίζεται ο συντελεστής συσχέτισης ανάμεσα στο δείκτη μάζας σώματος και την αλβουμίνη για το πρώτο και το έκτο έτος καταγραφής (Πίνακας 10 και Πίνακας 11). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπάρχει αρνητική γραμμική ασθενής στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα δύο μεγέθη για το έκτο έτος καταγραφής ($r=-0,196$, $p\text{-value}=0,048<0,05$) σε επίπεδο σημαντικότητας 5%.

Πίνακας 10: Συσχέτιση ΔΜΣ και αλβουμίνης στο 1^ο έτος καταγραφής

Correlations		ΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΗ	
		ΔΜΣ1	1
ΔΜΣ1	Pearson Correlation	1	-,114
	Sig. (2-tailed)		,256
	N	102	102
ΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΗ1	Pearson Correlation	-,114	1
	Sig. (2-tailed)	,256	
	N	102	102

Πίνακας 11: Συσχέτιση ΔΜΣ και αλβουμίνης στο 6^ο έτος καταγραφής

Correlations		ΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΗ	
		6	ΔΜΣ6
ΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΗ6	Pearson Correlation	1	-,196*
	Sig. (2-tailed)		,048
	N	102	102
ΔΜΣ6	Pearson Correlation	-,196*	1
	Sig. (2-tailed)	,048	
	N	102	102

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Εφόσον δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ ERI και CRP χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος cut off. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε ως σημείο cut-off για την κατηγοριοποίηση της μεταβλητής CRP το 0,5 mg/dl, όπου για CRP>0,5 ισούται με φλεγμονή και για CRP<0,5 έχουμε απουσία φλεγμονής. Πραγματοποιείται έλεγχος διαφοράς ως προς την τιμή του ERI και δεν διαφοροποιείται ανάμεσα στα άτομα με και χωρίς φλεγμονή ($t=0,566$, $p\text{-value}=0,573>5\%$) για το 1^ο έτος. Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκε αντίστοιχος έλεγχος για το 6^ο έτος και διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($t=2,634$, $p\text{-value}=0,010<5\%$), όπου τα άτομα που έχουν απουσία φλεγμονής εμφανίζουν υψηλότερη τιμή ERI ($M=18,97$ vs. $M=11,00$).

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means							
									95% Confidence Interval of the Difference	
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper	
ERI1 Equal variances assumed	1,636	,204	,566	100	,573	1,08426	1,91510	-2,71523	4,88376	
Equal variances not assumed			,722	27,916	,476	1,08426	1,50208	-1,99302	4,16155	

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means							
								95% Confidence Interval of the Difference		
	F	Sig.	t	df	Sig. (2- tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper	
ERI6 Equal variances assumed	,001	,974	2,634	100	,010	7,96963	3,02622	1,96571	13,97356	
Equal variances not assumed			2,594	2,119	,115	7,96963	3,07264	-4,56388	20,50315	

Report

ERI6

CRP_6	Mean	N	Std. Deviation
ΑΠΟΥΣΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ	18,9752	3	5,24556
ΜΕ ΦΛΕΓΜΟΝΗ	11,0056	99	5,16222
Total	11,2400	102	5,31347

Επιπλέον χρησιμοποιήθηκε ως σημείο cut-off για την κατηγοριοποίηση της μεταβλητής CRP το 1 mg/dl, όπου για CRP>1 ισούται με φλεγμονή και για CRP<1 έχουμε απουσία φλεγμονής. Πραγματοποιείται έλεγχος διαφοράς ως προς την τιμή του ERI και δεν διαφοροποιείται ανάμεσα στα άτομα με και χωρίς φλεγμονή ($t=1,055$, $p\text{-value}=0,318>5\%$) για το 1^ο έτος. Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκε αντίστοιχος έλεγχος για το 6^ο έτος και διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($t=2,840$, $p\text{-value}=0,005<5\%$), όπου τα άτομα που έχουν απουσία φλεγμονής εμφανίζουν υψηλότερη τιμή ERI ($M=14,86$ vs. $M=10,66$).

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means							
									95% Confidence Interval of the Difference	
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference		Lower	Upper
ERI1 Equal variances assumed	,090	,764	1,005	100	,318	1,53018	1,52331	-	1,49202	4,55238
ERI1 Equal variances not assumed			1,007	54,666	,318	1,53018	1,51926	-	1,51492	4,57527

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
								95% Confidence Interval of the Difference	
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
ERI6 Equal variances assumed	1,241	,268	2,840	100	,005	4,19830	1,47803	1,26592	7,13068
Equal variances not assumed			2,398	15,705	,029	4,19830	1,75042	,48191	7,91469

Report

ERI6

CRP__6	Mean	N	Std. Deviation
ΑΠΟΥΣΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ	14,8620	14	6,24480
ΜΕ ΦΛΕΓΜΟΝΗ	10,6637	88	4,94995
Total	11,2400	102	5,31347

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο ERI ως προς την επάρκεια σιδήρου για το 1^ο έτος ($t=0,582$, $p\text{-value}=0,562>5\%$) και το 6^ο έτος ($t=0,582$, $p\text{-value}=0,562>5\%$).

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means							

								95% Confidence Interval of the Difference	
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
ERI1 Equal variances assumed	,327	,569	,582	100	,562	,84882	1,45726	-2,04233	3,73998
Equal variances not assumed			,588	74,025	,558	,84882	1,44369	-2,02777	3,72542

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
								95% Confidence Interval of the Difference	
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
ERI6 Equal variances assumed	1,598	,209	,582	100	,562	,62433	1,07252	-1,50352	2,75217
Equal variances not assumed			,594	94,162	,554	,62433	1,05116	-1,46274	2,71139

Για την περίπτωση που cut off στην κατηγοριοποίηση του CRP είναι το 0,5 mg/dl, υπολογίζεται αρχικά η εξίσωση παλινδρόμησης για το 1^ο έτος με εξαρτημένη μεταβλητή το ERI και ανεξάρτητες την επάρκεια σιδήρου ή όχι και την απουσία φλεγμονής ή όχι. Η εξίσωση που προκύπτει είναι η ακόλουθη:

$$ERI1 = 11,091 - 0,820FE1 - 1,045CRP_1$$

Η εξίσωση δεν είναι στατιστικά σημαντική ($F=0,316$, $p\text{-value}=0,730>5\%$)

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,080 ^a	,006	-,014	7,05821

a. Predictors: (Constant), CRP_1, FE1

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	31,494	2	15,747	,316	,730 ^a
	Residual	4932,020	99	49,818		
	Total	4963,513	101			

a. Predictors: (Constant), CRP_1, FE1

b. Dependent Variable: ERI1

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	11,091	1,823		6,084	,000
	FE1	-,820	1,463	-,056	-,560	,577
	CRP_1	-1,045	1,923	-,054	-,543	,588

a. Dependent Variable: ERI1

Για την περίπτωση που cut off στο στην κατηγοριοποίηση του CRP είναι το 0,5, υπολογίζεται η εξίσωση παλινδρόμησης για το 6^ο έτος με εξαρτημένη μεταβλητή το ERI και ανεξάρτητες την επάρκεια σιδήρου ή όχι και την απουσία φλεγμονής ή όχι. Η εξίσωση που προκύπτει είναι η ακόλουθη:

$$ERI1 = 19,158 - 7,925FE1 - 0,549CRP_1$$

Η εξίσωση είναι στατιστικά σημαντική ($F=3,581$, $p\text{-value}=0,032<5\%$). Η επάρκεια σιδήρου δεν είναι στατιστικά σημαντική μεταβλητή ($p\text{-value}=0,600>5\%$) και η ύπαρξη φλεγμονής είναι στατιστικά σημαντική μεταβλητή ($p\text{-value}<5\%$) για τον

προσδιορισμό του ERI. Συγκεκριμένα έχει διαπιστωθεί ότι άτομα με την ίδια κατάσταση σιδήρου, τα οποία έχουν φλεγμονή εμφανίζουν χαμηλότερη τιμή στο ERI κατά 7,925 σε σχέση με τα άτομα που δεν έχουν φλεγμονή.

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,260 ^a	,067	,049	5,18268

a. Predictors: (Constant), FE6, CRP_6

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	192,377	2	96,189	3,581	,032 ^a
	Residual	2659,152	99	26,860		
	Total	2851,529	101			

a. Predictors: (Constant), FE6, CRP_6

b. Dependent Variable: ERI6

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	19,158	3,012		6,360	,000
	CRP_6	-7,925	3,038	-,253	-2,608	,011
	FE6	-,549	1,043	-,051	-,526	,600

a. Dependent Variable: ERI6

Για την περίπτωση που cut off στο στην κατηγοριοποίηση του CRP είναι το 1 mg/dl, υπολογίζεται αρχικά η εξίσωση παλινδρόμησης για το 1^ο έτος με εξαρτημένη μεταβλητή το ERI και ανεξάρτητες την επάρκεια σιδήρου ή όχι και την απουσία φλεγμονής ή όχι. Η εξίσωση που προκύπτει είναι η ακόλουθη:

$$ERI1 = 11,115 - 0,572FE1 - 1,406CRP_1$$

Η εξίσωση δεν είναι στατιστικά σημαντική ($F=0,574$, $p\text{-value}=0,565>5\%$).

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,107 ^a	,011	-,009	7,04003

a. Predictors: (Constant), CRP__1, FE1

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	56,875	2	28,438	,574	,565 ^a
	Residual	4906,638	99	49,562		
	Total	4963,513	101			

a. Predictors: (Constant), CRP__1, FE1

b. Dependent Variable: ERI1

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	11,115	1,319		8,424	,000
	FE1	-,572	1,491	-,039	-,384	,702
	CRP__1	-1,406	1,564	-,092	-,899	,371

a. Dependent Variable: ERI1

Για την περίπτωση που cut off στο στην κατηγοριοποίηση του CRP είναι το 1 mg/dl, υπολογίζεται η εξίσωση παλινδρόμησης για το 6^ο έτος με εξαρτημένη μεταβλητή το ERI και ανεξάρτητες την επάρκεια σιδήρου ή όχι και την απουσία φλεγμονής ή όχι. Η εξίσωση που προκύπτει είναι η ακόλουθη:

$$ERI1 = 15,147 - 0,664FE1 - 4,211CRP_1$$

Η εξίσωση είναι στατιστικά σημαντική ($F=4,216$, $p\text{-value}=0,011<5\%$). Η επάρκεια σιδήρου δεν είναι στατιστικά σημαντική μεταβλητή ($p\text{-value}=0,523>5\%$) και η ύπαρξη φλεγμονής είναι στατιστικά σημαντική μεταβλητή ($p\text{-value}<5\%$) για τον προσδιορισμό του ERI. Συγκεκριμένα έχει διαπιστωθεί ότι άτομα με την ίδια κατάσταση σιδήρου, τα οποία έχουν φλεγμονή εμφανίζουν χαμηλότερη τιμή στο ERI κατά 4,211 σε σχέση με τα άτομα που δεν έχουν φλεγμονή.

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,280 ^a	,078	,060	5,15197

a. Predictors: (Constant), CRP__6, FE6

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	223,796	2	111,898	4,216	,017 ^a
	Residual	2627,733	99	26,543		
	Total	2851,529	101			

a. Predictors: (Constant), CRP__6, FE6

b. Dependent Variable: ERI6

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	15,147	1,447		10,469	,000
	FE6	-,664	1,037	-,062	-,641	,523
	CRP__6	-4,211	1,483	-,274	-2,841	,005

a. Dependent Variable: ERI6

4.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα έρευνα μελετήθηκε η μεταβολή τόσο των δεικτών φλεγμονής (CRP) όσο και των δεικτών θρέψης (αλβουμίνη, χοληστερόλη, τριγλυκερίδια), σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου σε βάθος εξαετίας. Όλοι οι βιοχημικοί δείκτες που μελετήθηκαν καθώς και ο ΔΜΣ και η αντίσταση στην ερυθροποιητίνη (ΕΡΙ) παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση από έτος σε έτος ($p\text{-value}<5\%$). Η συσχέτιση κατά Pearson έδειξε σημαντική αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στη CRP και στη χοληστερόλη και ανάμεσα στη CRP και στα τριγλυκερίδια για το πρώτο έτος καταγραφής, κάτι όμως που δεν επαληθεύθηκε για το έκτο έτος. Στο έκτο έτος καταγραφής βρέθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στη CRP και την παραθορμόνη, καθώς και ανάμεσα στο ΔΜΣ και στην αλβουμίνη. Στη συσχέτιση μεταξύ ΕΡΙ και CRP με τη μέθοδο cut off δεν βρέθηκε συσχέτιση για το πρώτο έτος καταγραφής, ενώ για το έκτο έτος διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά, όπου τα άτομα με απουσία φλεγμονής εμφανίζουν υψηλότερη τιμή ΕΡΙ. Επιπλέον, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στον δείκτη ΕΡΙ και στην επάρκεια σιδήρου (όπου στην επάρκεια σιδήρου ισχύει $\text{TSAT}>20\%$ και $\text{φεριτίνη}>200\text{ ng/ml}$). Τέλος, με την ανάλυση της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή τον δείκτη ΕΡΙ και ανεξάρτητες μεταβλητές την επάρκεια σιδήρου και την ύπαρξη φλεγμονής, δεν βρέθηκε για το πρώτο έτος στατιστικά σημαντική συσχέτιση, ενώ στο έκτο έτος η εξίσωση είναι στατιστικά σημαντική, δηλαδή ασθενείς με την ίδια κατάσταση σιδήρου, οι οποίοι έχουν φλεγμονή εμφανίζουν χαμηλή τιμή ΕΡΙ σε σχέση με τα άτομα που δεν έχουν φλεγμονή.

Η ΧΝΝ χαρακτηρίζεται από διαταραχές στη θρέψη και συστηματική φλεγμονή, η οποία συνοδεύεται από αυξημένο καταβολισμό, αυξανόμενη νοσηρότητα και θνητότητα [12]. Το σύνδρομο απώλειας πρωτεΐνης-ενέργειας έχει παραδοσιακά μεγάλη επίπτωση 18-75%. Η επίπτωση αυτή έχει τόσο μεγάλο εύρος διότι η υποαλβουμιναιμία στη διεθνή βιβλιογραφία ορίζεται είτε ως <4 , $<3,8$ ή $<3,5\text{ gr/dl}$. Ως παράδειγμα αναφέρονται δύο μελέτες, η μία στη Βραζιλία και η άλλη στην Ευρώπη, όπου ο επιπολασμός του συνδρόμου απώλειας πρωτεΐνης-ενέργειας διαφέρει μεταξύ 23% και 74%, η οποία διαφορά εξαρτάται από τη χρήση διαφορετικών βιοχημικών δεικτών (αλβουμίνη, κρεατινίνη), ανθρωπομετρικών δεικτών (περίμετρος βραχίονα, ΔΜΣ) ή διατροφικών εργαλείων (SGA, ενεργειακή/πρωτεϊνική πρόσληψη). Το ίδιο

συμπέρασμα προκύπτει και από μελέτες στην Αμερική, όπου αναφέρεται 38% επίπτωση του συνδρόμου. Επιπλέον, η επίπτωση του συνδρόμου απώλειας πρωτεΐνης-ενέργειας στις διάφορες χώρες αντανακλά την οικονομική κατάσταση της χώρας, το βαθμό της ανάπτυξης και τις διαφορετικές πολιτισμικές συνήθειες, όπως η πρόσληψη τροφής και ο τρόπος ζωής [12]. Στην παρούσα μελέτη η τιμή της αλβουμίνης για τα έξι έτη καταγραφής ήταν $\geq 3,9$ gr/dl, μεγαλύτερο από το όριο το οποίο έχει ορίσει ως διαγνωστικό κριτήριο υποθρεψίας η ISRNМ [8].

Η επίμονη φλεγμονή που συνήθως εκτιμάται από τη CRP χαρακτηρίζει τη XNN και προκαλείται από το τοξικό ουραιμικό περιβάλλον και από την ίδια τη διάλυση. Το 30 – 60% των ασθενών με XNN τελικού σταδίου σε ΗΠΑ, Καναδά και Ευρώπη έχει βρεθεί με φλεγμονή, κυρίως με τη χρήση των αυξημένων επιπέδων ορού CRP και IL-6 [43, 44, 45]. Δεν υπάρχει συναίνεση στο κατάλληλο cut off της CRP για αυτούς τους ασθενείς, κάτι το οποίο δημιουργεί πρόβλημα στη διαπίστωση και στην κατανόηση του μεγέθους, της μεταβλητότητας και των συνεπειών της φλεγμονής λόγω ουραιμίας [46]. Σε πρόσφατη προοπτική μελέτη παρατήρησης με 822 ασθενείς με XNN-5, δημοσιευμένη το 2018, ως κατώφλι τιμής για ένδειξη φλεγμονής θεωρήθηκε η CRP > 0,3 mg/dl και για υποθρεψία η τιμή αλβουμίνης <3,5 gr/dl, όπου διαπιστώθηκε ότι η χαμηλή αλβουμίνη είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου μόνο όταν υπάρχει φλεγμονή, δηλαδή όταν υπάρχει υποαλβουμιναιμία χωρίς φλεγμονή, έχουμε μειωμένο ρίσκο θνησιμότητας. Αυτή η παρατήρηση αποδεικνύει ότι η υποαλβουμιναιμία στο ουραιμικό περιβάλλον αντανακλά περισσότερο φλεγμονή παρά υποθρεψία [46]. Ενώ αντίθετα ο Fouque και οι συνεργάτες του ,καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι ασθενείς με αυξημένη CRP και σε καλή θρεπτική κατάσταση έχουν καλύτερη επιβίωση από αυτούς με χαμηλή CRP και μειωμένη θρεπτική κατάσταση [47]. Τα άτομα της παρούσας μελέτης παρουσίασαν τη μεγαλύτερη τιμή CRP =4,32 mg/dl στο πέμπτο έτος καταγραφής.

Στο δείγμα μας βρέθηκε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ CRP και χοληστερόλης. Οι χαμηλές τιμές χοληστερόλης (<150-180 mg/dl) σε ασθενείς με XNN πιθανών να υποδηλώνουν χρόνια πρωτεΐνο-ενεργειακή υποθρεψία [33]. Επιπλέον, στον υπό έρευνα πληθυσμό μας παρατηρούμε μείωση του ΔΜΣ στην πάροδο του χρόνου με χαμηλότερες τιμές τα έτη καταγραφής 4, 5, 6, όπου στο έκτο έτος ισούται με 26,25 kg/m². Μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι η μείωση του ΔΜΣ με την πάροδο του χρόνου μπορεί να σχετίζεται με την αυξημένη θνησιμότητα [34]. Επίσης, διάφορες μελέτες δείχνουν ότι οποιαδήποτε αύξηση του σωματικού

βάρους, σχετίζεται με καλύτερη επιβίωση στους ασθενείς με ΧΝΝ (παράδοξο της παχυσαρκίας). Έχει βρεθεί ότι ασθενείς με υψηλό ΔΜΣ ($>25 \text{ kg/m}^2$) έχουν 15% χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου [48]. Στο δείγμα μας οι άνδρες ήταν το 66,7% ενώ μόλις το 33,3% αποτελούνταν από γυναίκες. Σε έρευνα στην Ιαπωνία, στην πόλη Okinawa, η νεφρική νόσος τελικού σταδίου είναι περισσότερο συχνή στους άνδρες. Σε αντίθεση, η έρευνα CREDIT στην Τουρκία επιδεικνύει υψηλότερο ρίσκο στις γυναίκες παρά στους άνδρες [4].

Όσο αναφορά τη συσχέτιση της CRP με τον δείκτη αντίστασης στην ερυθροποιητίνη, στο δείγμα μας, φαίνεται ότι άτομα με απουσία φλεγμονής παρουσιάζουν υψηλότερη τιμή ERI, η οποία επιπλέον δε σχετίζεται με την επάρκεια σιδήρου. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σε αντίθεση με την βιβλιογραφία όπου αύξηση της αντίστασης στην ερυθροποιητίνη, σηματοδοτεί λοίμωξη/φλεγμονή και ανεπάρκεια σιδήρου [49,50,51]. Έχει όμως διαπιστωθεί ότι αν αποκλειστούν αυτοί οι παράγοντες, η μεγάλη διακύμανση της ανταπόκρισης παραμένει. Ο μηχανισμός αυτός δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Μια υπόθεση είναι ότι οι ουραιμικοί ασθενείς με αντίσταση στην ερυθροποιητίνη μπορεί να έχουν αυξημένα επίπεδα ανοσοενεργοποίησης, προκαλώντας αυξημένη απελευθέρωση προ-φλεγμονοδών κυτοκινών (IL-6, TNF- α , IFN- γ) στο μυελό των οστών [49]. Παρόλα αυτά χρειάζεται επιπλέον έρευνα για να διασαφηνιστεί η αλληλεπίδραση μεταξύ της ερυθροποίησης και των προ-φλεγμονοδών κυτοκινών, η οποία επιφέρει συνέπειες στην αναιμία της ΧΝΝ και σχετίζεται με τη φλεγμονή και την κακοήθεια [50, 51]. Εδώ αξίζει να αναφερθεί για τη φερριτίνη ορού η οποία χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης σιδηροπενίας στη μελέτη μας, ότι διάφορες κλινικές μελέτες δεν έχουν καταλήξει σε κάποια τιμή φερριτίνης με ικανοποιητικό συνδυασμό ευαισθησίας και ειδικότητας για τη σιδηροπενία. Σε μελέτη των Fishbane et al, τιμές φερριτίνης $<100 \text{ ng/ml}$ έθεσαν τη διάγνωση της σιδηροπενίας σε ευαισθησία μόλις 46% [52]. Σε μελέτη των Kalantar-Zante et al, σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς δεν βρέθηκε τιμή φερριτίνης με ικανοποιητική ευαισθησία στη διάγνωση της σιδηροπενίας, ενώ το όριο των 200 ng/ml είχε ευαισθησία μόλις 41 % [53].

Η παρούσα έρευνα είχε αρκετούς περιορισμούς. Επρόκειτο για αναδρομική έρευνα παρατήρησης και όχι προοπτική, όπου υπάρχουν σαφείς οδηγίες για την κάθε περίπτωση (π.χ πόσος σίδηρος θα χορηγείται και πότε). Επιπλέον, το δείγμα ήταν μικρό (πχ μόλις τρεις ασθενείς με $\text{CRP} < 0,5 \text{ mg/dl}$) και προερχόταν από ένα μόνο κέντρο. Όλοι οι παραπάνω περιορισμοί εμποδίζουν την εξαγωγή ισχυρών

συμπερασμάτων. Κρίνεται επιτακτική η ανάγκη για μεγάλες αναδρομικές μελέτες βασιζόμενες σε επίσημες βάσεις δεδομένων (registries), όπως το USRDS ή για προοπτικές πολυκεντρικές μελέτες.

Όσο παραμελείται ή υποεκτιμάται η ύπαρξη του συνδρόμου απώλειας πρωτεΐνης-ενέργειας, τόσο το κόστος νοσηλείας και της φαρμακευτικής αγωγής αυξάνει, υποβαθμίζεται η ποιότητα ζωής και αυξάνει η θνησιμότητα αυτών των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (2013) KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 3:1-150.
2. Ye L, Mao W. Metabonomic biomarkers for risk factors of chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(4):547-52.
3. National Kidney foundation (2002) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 39(1):S1-S000.
4. Kazancioglu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(4):368-371.
5. Kwakernaak AJ, Zelle DM, Bakker SJL, et al. Central body fat distribution associates with unfavorable renal hemodynamics independent of body mass index. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:987-994.
6. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, MacLeod B, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int*. 2003;63(3):1121-9.
7. Lea JP, Nicholas SB. Diabetes mellitus and hypertension: key risk factors for kidney disease.
8. Fouque D, Kalantar- Zadeh K, Kopple J, Cano N, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;73:391-398.
9. Sabatino A, Regolist G, Karupaiah T, Sahathevan S, et al. Protein-energy wasting and nutritional supplementation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Clin Nutr*. 2017; 36:663-671.
10. Kalantar- Zadeh K, Kopple JD. Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001;38:1343-1350.
11. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, et al. Etiology of the Protein-Energy Wasting Syndrome in Chronic Kidney Disease: A Consensus Statement From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr*. 2013;23(2):77-90.
12. Gracia-Iguacel C, Gonzles-Parra E, Barril-Cuadrado G, et al. Defining protein – energy wasting syndrome in chronic kidney disease: prevalence and clinical implications. *Nefrologia*. 2014; 34(4): 507-519.
13. Araujo IC, Kamimura MA, Draibe SA, Canziani ME, et al. Nutritional parameters and mortality in incident hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2006;16:27-35.
14. Kalantar- Zadeh K, Supasyndh O, Lehn RS, McAllister CJ, Kopple JD. Normalized protein nitrogen appearance is correlated with hospitalization and mortality in hemodialysis patients with kt/v greater than 1.20. *J Ren Nutr*. 2003;13:15-25.
15. Hollingdale R, Sutton D, Hart K. Facilitating dietary change in renal disease: investigating patients perspectives. *J Ren Care*. 2008;34:136-142.
16. Paes-Barreto JG, Barreto Silva MI, Qureshi AR, Bregman R, et al. Can renal nutrition education improve adherence to a low-protein diet in patients with stages 3 to 5 chronic kidney disease? *J Ren Nutr*. 2012
17. Carrero JJ. Mechanisms of altered regulation of food intake in chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2011;21:7-11.

18. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, et al. Malnutrition- inflammation complex syndrome in dialysis patients: Causes and consequences. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:864-881.
19. Suffredini AF, Fantuzzi G, Badolato R, Oppenheim JJ, et al. New insights into the biology of the acute phase response. *J Clin Immunol.* 1999;19:203-214.
20. Streetz KL, Wustefeld T, Klein C, Manns MP, et al. Mediators of inflammation and acute phase response in the liver. *Cell Mol Biol.* 2001;47:661-673.
21. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino Filho JC, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(1):28-36.
22. Nowak K.L, Chonchol M. Does inflammation affect outcomes in dialysis patients? *Semin Dial.* 2018; 1-10.
23. Von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther.* 2009;121:227-252.
24. Johansen KL, Painter P. Exercise in individuals with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2012;59:126-134.
25. Johansen KL, Chertow GM, Jin C, Kutner NG. Significance of frailty among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2960-2967.
26. Pupim LB, Majchrzak KM, Flakoll PJ, Ikizler TA. Intradialytic oral nutrition improves protein homeostasis in chronic hemodialysis patients with deranged nutritional status. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:3149-3157.
27. Chertow G. M, Ackert K, Lew N.N.L, Lazarun M, et al. Prealbumin is as important as albumin in the nutritional assessment of hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000;58: 2512-2517.
28. Kalantar- Zadeh K, Kopple JD. Obesity paradox in patients on maintenance dialysis. *Contrib nephrol.* 2006;151:57-69.
29. Kalantar- Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Lee GH, et al. A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1732-1738.
30. Rambod M, Bross R, Zitterkoph J, et al. Association of malnutrition-inflammation score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: A 5-year prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(2):298-309.
31. Kaysen GA, Chertow GM, Adhikarla R, et al. Inflammation and dietary protein intake exert competing affects on serum albumin and creatinine in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2001;60:333-340.
32. Fouque D, Pelletier S, Mafra D, et al. Nutrition and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;80:348-357.
33. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:S1-140.
34. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Accuracy and Limitations of the Diagnosis of Malnutrition in Dialysis Patients. *Semin Dial.* 2012;25(4):423-427.
35. Cano NJ. Metabolism and clinical interest of serum transthyretin (prealbumin) in dialysis patients. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40:1313-1319.
36. Kalantar – Zadeh K, Streja E, Kovesdy CP, Oreopoulos A, et al. The obesity paradox and Mortality Associated with Surrogates of Body Size and Muscle Mass in Patients Receiving Hemodialysis. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(11):991-1001.
37. Walthher CP, Carter CW, Low CL, et al. Interdialytic creatinine change versus predialysis creatinine as indicators of nutritional status in maintenance hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(2):771-776.

38. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis.* 1990;15:458-482.
39. Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypcholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;61:1887-1893.
40. Stenvinkel P, Lindholm B, Heinburger O. Novel approaches in an integrated therapy of inflammatory – associated wasting in end-stage renal disease. *Semin Dial.* 2004;17:505-515.
41. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al. IL-10, IL-6 and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad and the ugly. *Kidney Int.* 2005;67:1216-1233.
42. Carrero JJ, Yilmaz MI, Lindholm B, Stenvinkel P. Cytokine dysregulation in chronic kidney disease: how can we treat it? *Blood Purif.* 2008;26:291-299.
43. Nascimento NM, Pecois-Filho R, Lindholm B, Riella MC, Stenvinkel P. Inflammation, malnutrition and atherosclerosis in end-stage renal disease: a global perspective. *Blood Purif.* 2002;20:454-45.
44. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease: the hidden enemy. *Nephrology.* 2006;11:36-41.
45. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, et al. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCVID study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:2337-2343.
46. Alves FC, Sun J, Qureshi AR, et al. The higher mortality associated with low serum albumin is dependent on systemic inflammation in end-stage disease. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190410.
47. Fouque D, Pelletier S, Mafra D, Chauveau P. Nutrition and chronic kidney disease. *Kidney Int Soc.* 2011;80:348-357.
48. Kalantar-Zadeh K, Rhee CM, Chou J, et al. The Obesity Paradox in Kidney Disease: How To Reconcile It With Obesity Management. *Kidney Int Rep.* 2017;2:271-281.
49. Macdougall C, Cooper AC. Erythropoietin resistance: the role of inflammation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;17(11):39-43.
50. Macdougall C, Cooper AC. Hyporesponsiveness to erythropoietic therapy due to chronic inflammation. *Eur J Clin Invest.* 2005;35(3):32-35.
51. Smrzova J, Balla J, Barany P. Inflammation and resistance to erythropoiesis-stimulating agents-what do we know and what needs to be clarified? *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(8):82-87.
52. Fishbane S, Imbriano LJ, Kowalski EA, et al. The evaluation of iron status in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(12):2654-2657.
53. Kalantar-Zadeh K, Hoffken B, Wunsch H, et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *Am J Kidney Dis.* 1995;26(2): 292-299.